

Università degli Studi di Napoli “Federico II”
Scuola di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Sanità Pubblica

TESI DI DOTTORATO IN
SANITA' PUBBLICA E MEDICINA PREVENTIVA
XXXI CICLO



**IL REGISTRO TUMORI INFANTILI DELLA REGIONE CAMPANIA:
QUALITA' DEI DATI E INCIDENZA ONCOLOGICA NEI BAMBINI**

RELATORE
Prof.ssa Maria Triassi

CANDIDATA
Dott.ssa Eliana Raiola

ANNO ACCADEMICO 2017-2018

Sommario

<i>ABSTRACT</i>	3
<i>PREMESSA</i>	5
<i>1. IL REGISTRO TUMORI: GENERALITA'</i>	7
1.1 Nascita e sviluppo.....	7
1.2 Applicazioni attuali e future	9
1.3 Tipologie.....	10
<i>2. IL REGISTRO TUMORI IN CAMPANIA</i>	12
<i>3. IL REGISTRO TUMORI INFANTILI DELLA REGIONE CAMPANIA</i>	14
3.1 Scenario socio-demografico	14
3.2 Istituzione ed evoluzione	16
3.3 Flussi informativi e modalità di registrazione	17
<i>4. VALUTAZIONE DELLA QUALITA' DEI DATI DEL RTIC E ANALISI DELL'INCIDENZA ONCOLOGICA NEI BAMBINI DAL 2008 AL 2014</i>	21
4.1 Introduzione	21
4.2 Obiettivi	22
4.3 Materiali e metodi.....	22
4.4 Risultati.....	26
4.5 Discussione.....	39
4.6 Conclusioni.....	42
<i>Ringraziamenti</i>	42
BIBLIOGRAFIA	43
RIFERIMENTI NORMATIVI	46

ABSTRACT

Introduzione

Il Registro Tumori Infantili della Campania (RTIC) fa parte della Rete di Registrazione Oncologica Regionale istituita dalla LR 19/2012 e dal DCA 104/2012 insieme ad altri sette Registri Tumori di popolazione provinciali e subprovinciali, tanti quanti le Aziende Sanitarie Locali, ma a differenza di questi ultimi è unico per l'intero territorio regionale ed è allocato presso l'AORN "*Santobono-Pausilipon*" in base alla LR 9/2014.

Si tratta, innanzitutto, di un importante strumento di sorveglianza epidemiologica della salute dei bambini e degli adolescenti campani; inoltre, i dati raccolti dal registro possono essere utili per scopi di ricerca, per la programmazione sanitaria, nonché per studi di epidemiologia valutativa volti ad indagare i percorsi diagnostico-terapeutici ed eventuali diseguaglianze nell'accesso alle cure. È, dunque, evidente la sua valenza strategica in ambito di health policy.

Per le funzioni che è deputato a svolgere, il RTIC non può prescindere dalla raccolta dei casi secondo procedure riconosciute e validate dalla comunità scientifica internazionale, deputate al raggiungimento di elevati standard di completezza e accuratezza.

Il presente lavoro è volto all'analisi dei dati raccolti nel RTIC in termini di qualità della registrazione dei casi e di incidenza della patologia oncologica nei bambini campani nell'intervallo temporale 2008-2014.

Materiali e metodi

La casistica eleggibile è rappresentata da tutti i tumori maligni e dai tumori maligni e non maligni del sistema nervoso centrale inclusi nell'International Classification of Childhood Cancer (ICCC-3), insorti nel periodo 2008-2014 nella popolazione pediatrica 0-14 anni residente in Campania.

Il Registro codifica i casi raccogliendo e integrando diverse fonti informative principali (anagrafi comunale e sanitaria, archivi delle schede di dimissione ospedaliera e dei referti dei servizi di anatomia patologica, Registro Nominativo delle Cause di Morte) e secondarie (cartelle cliniche, referti degli esami di citometria a flusso dei reparti di oncoematologia, referti degli esami di biologia molecolare, archivi di radioterapia).

Per la verifica della qualità della registrazione sono stati adoperati indicatori "classici" per i registri tumori di popolazione, quali: la percentuale di casi con conferma microscopica (MV), con il solo certificato di morte (DCO), con diagnosi clinica o base sconosciuta (PSD), con un sito generico o non specificato (IDS) e il rapporto mortalità/incidenza (M/I), calcolandoli per le 12 classi ICCC-3.

Per l'analisi di incidenza nell'intera regione e nei territori di pertinenza delle singole ASL sono stati calcolati, sia in maniera aggregata che suddivisi per genere e per le 12 classi ICCC-3: i tassi

specifici per fasce di età (0-1, 1-4, 5-9, 10-14 anni); i tassi standardizzati per età 0-14 anni (ASR) con intervalli di confidenza al 95%, applicando il metodo della standardizzazione diretta; i rapporti di incidenza standardizzati (SIR) con intervalli di confidenza del 95%.

Gli indicatori di qualità e i tassi di incidenza calcolati dal RTIC sono stati confrontati con i dati osservati dai Registri generali di popolazione nel periodo 2008-2012 in Italia e nel solo Sud Italia.

Tutte le analisi sono state effettuate utilizzando il software Stata in versione 13.1.

Risultati

Nel periodo 2008-2014 sono stati registrati 1099 casi incidenti di tumori maligni nei bambini, 1291 se si includono anche i tumori non maligni del sistema nervoso centrale. Il 97% delle diagnosi di neoplasia maligna sono state supportate da una diagnosi microscopica (MV), contro il 92% del pool dati nazionale e il 91% del solo pool Sud Italia. Non sono stati rilevati DCO e PSD.

L'ASR dei tumori maligni è risultato di 167,8 casi per milione, 179,7 per i maschi e 155,3 per le femmine, con un rapporto maschi/femmine di 1,2. Le più alte incidenze sono state osservate per le leucemie ($55,4/10^6$), i linfomi ($24,5/10^6$) e i tumori del sistema nervoso centrale ($22,4/10^6$).

I SIR regionali per tutti i tumori maligni si sono attestati su valori di 1,0 (IC 95% 0,94;1,06), applicando i tassi di incidenza nazionali, e di 0,99 (IC 95% 0,94;1,05), utilizzando i tassi di incidenza del solo Sud Italia. Sia nel confronto con il pool nazionale che con il pool Sud Italia sono state riscontrate differenze statisticamente significative per i tumori germinali (1,4 con IC 95% 1,01;1,9 e 1,72 con IC 95% 1,24;2,34 rispettivamente), che rappresentano il 4% dei tumori maligni, e per le neoplasie epiteliali e i melanomi (1,31 con IC 95% 1,03;1,65 e 1,26 con IC 95% 0,99;1,58 rispettivamente), che concorrono per il 7% al totale dei tumori maligni.

Nel confronto tra ASL, il tasso di incidenza varia tra $184,7/10^6$ di Caserta e $123,9/10^6$ di Benevento; tuttavia in nessuna ASL è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa rispetto al dato regionale.

Conclusioni

Il RTIC ha prodotto dati di qualità soddisfacente, mostrando un'accuratezza maggiore rispetto ai benchmark. Sembra ragionevole ritenere che la creazione di un archivio di casi prevalenti, grazie a flussi informativi che precedono di otto anni il periodo analizzato, consente al registro di essere protetto da rilevanti errori di sovrannotifica.

L'incidenza dei tumori maligni è risultata per larga parte sovrapponibile a quella nazionale e del Sud Italia, ma è stato rilevato un profilo di rischio maggiore per i tumori a cellule germinali e per i tumori epiteliali e i melanomi.

I risultati invitano, comunque, a un monitoraggio costante e ad ulteriori approfondimenti.

*La medicina è una scienza sociale
e la politica non è altro che medicina su larga scala.*

Rudolf Virchow, 1848

PREMESSA

L'obiettivo della sanità pubblica è la realizzazione dell'interesse della società a garantire le condizioni nelle quali la popolazione può essere definita sana, svolgendo la funzione di misurare le dimensioni dei problemi sanitari, formulare strategie capaci di ridurre la dimensione dei problemi prioritari e assicurare l'erogazione dei servizi sanitari.

La bontà delle scelte nell'ambito della sanità pubblica appare strettamente legata alla disponibilità e alla qualità dei dati epidemiologici che consentono di poter rilevare lo stato di salute della popolazione e definire politiche e strategie di tutela e promozione della salute.

La principale funzione di un Registro Tumori, sia esso generale che pediatrico, è quella di monitorare la distribuzione della patologia oncologica di una popolazione sia in termini temporali che geografici, attraverso la raccolta, la codifica, l'elaborazione e l'analisi di tutte le informazioni relative ai casi di tumore diagnosticati. Ogni Registro Tumori si prefigge di individuare le persone affette da tumore residenti nell'area di interesse e di determinare con accuratezza e completezza, per ciascuna di queste, le seguenti variabili: dati anagrafici, data di esordio del tumore, residenza alla data di esordio, sede topografica, morfologia, progressione clinica ed esito (sopravvivenza o decesso).

Particolarmente critica è l'individuazione di appropriati indicatori, finalizzati all'interpretazione dei dati raccolti e di supporto alle strategie di programmazione sanitaria. Pertanto, gli obiettivi primari della registrazione oncologica sono rappresentati dalla produzione di misure di incidenza (nuovi casi di cancro in un determinato periodo), di prevalenza (tutti i casi di cancro ad una data indicata, indipendentemente dalla data di prima diagnosi), di sopravvivenza (periodo di sopravvivenza dei

pazienti affetti da neoplasia a partire dalla data di prima diagnosi), di mortalità oncologica (numero di decessi per cancro nel periodo in studio).

Inoltre, per produrre dati comparabili tra di loro, i Registri devono operare con precisione e rigore scientifico, secondo procedure standardizzate emanate a livello internazionale dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), dall'International Agency for Research on Cancer (IARC), dall'International Association of Cancer Registries (IACR) e dall' European Network of Cancer Registries (ENCR), e a livello nazionale dall'Associazione Italiana Registro Tumori (AIRTUM); inoltre, devono avvalersi del qualificato lavoro di professionisti, di differente profilo, specificamente formati.

I Registri Tumori di popolazione generali e specializzati per la fascia di età infantile costituiscono, dunque, un indispensabile strumento a supporto dell'attività sia degli operatori del settore sanitario che degli organismi decisori per la tutela della salute, per la programmazione sanitaria, nonché per l'informazione di tutta la cittadinanza.

1. IL REGISTRO TUMORI: GENERALITA'

1.1 Nascita e sviluppo

Il primo Registro Tumori d'Europa, secondo in tutto il mondo a quello del Connecticut, fu realizzato da Johannes Clemmesen¹ in Danimarca nel 1943 allo scopo di trovare le cause del cancro osservando le differenze tra diversi tumori, tra paesi, tra sessi, tra età, tra gruppi di persone con diverse abitudini. Per tale motivo si rese necessaria la raccolta di tutti i casi e di uno specifico set di dati personali ben definito relativo a ciascuno di essi. La concezione di un siffatto strumento già allora lasciava sottintendere una profonda sensibilità per la dimensione di sanità pubblica della diffusione del cancro.

Il lavoro di Clemmesen diede avvio alla nascita dell'epidemiologia moderna, così come la conosciamo oggi. In Inghilterra e negli Stati Uniti vennero condotti i primi studi analitici, per lo più di coorte²: in Inghilterra, sul vecchio tronco di una solida demografia e dell'igiene quantitativa (che comprendeva i lavori di Graunt, Farr e Snow³⁻⁵) si sviluppò il lavoro di Fisher prima e di Bradford Hill poi⁶⁻⁷; negli Stati Uniti il New Deal aveva dato tanti stimoli alla sociologia così da farla crescere metodologicamente e tanti compiti alla statistica così da farla lavorare sia con la società sia con la ricerca e la medicina (si pensi a Blalock e a Cornfield⁸⁻⁹).

Il passaggio dagli anni '40 ai '50 è il momento dell'avvio degli studi di coorte sul fumo di tabacco, dei primi studi di coorte occupazionali, di quelli sui sopravvissuti alla bomba atomica², ed è quello del primo moderno studio caso controllo⁹, del primo trial randomizzato (quello sulla streptomicina¹⁰) e delle survey di Archibald Cochrane¹¹.

In un tale momento storico i pochi Registri Tumori esistenti non solo avevano buona stampa, ma apparivano promettenti al fine di sostituire negli studi di coorte l'end point di mortalità con quello di incidenza, con attesi vantaggi di accuratezza nosologica, di anticipazione temporale, di maggiore completezza (a quel tempo probabilmente già il 10-15% dei tumori era "non letale" o "non rapidamente letale"). Inoltre, la particolare attenzione nei confronti dei Registri era suscitata dalla loro identificazione come potenziale strumento di quantificazione dei problemi agli occhi della sanità pubblica, che proprio in quegli anni disegnava i propri servizi sanitari (in Nord Europa) o modernizzava i propri organismi di programmazione e valutazione federale (in Nord America).

I Registri Tumori passarono, così, ad essere da poche unità ad alcune decine e furono singolarmente istituzionalizzati e complessivamente coordinati (Union for International Cancer Control's - UICC, Surveillance, Epidemiology and End Results - CDCSEER, International Agency of Research on Cancer - IARC).

Purtoppo, però, nei tre decenni successivi (anni '60-'80) l'entusiasmo per questo strumento si smorzò: l'incidenza non scalzò la mortalità come dato corrente, sia perché tardava a generalizzarsene la disponibilità (specie fuori dai paesi ricchi), sia perché alcuni dei più autorevoli epidemiologi minimizzavano il valore aggiunto dell'incidenza (e temevano che all'aggiunta di informazione si accompagnasse un'aggiunta di varianza d'errore) rispetto all'economicità, alla disponibilità e alla maggiore potenza statistica (per maggiore numerosità) dei dati di mortalità.¹²

Gli studi di coorte aumentarono grandemente di numero, e quelli che usavano l'incidenza come end point non si rivelarono tanto più efficienti di quelli che usavano la mortalità, e anche gli studi caso-controllo si diffusero su larga scala, poiché rispetto a quelli di coorte risultavano più economici, più rapidi, più efficienti nel controllo dei fattori confondenti, accrescibili di dimensione con la formula multi-centre, avvantaggiati nell'ottenimento del consenso alla conduzione della ricerca. Ed i Registri Tumori non sono indispensabili per fare studi caso-controllo.

Bisogna attendere gli anni '70-'80 per assistere ad una nuova espansione del numero dei Registri, che andò di pari passo con il decrescere della loro centralità nella ricerca epidemiologica di eccellenza, di cui rappresentarono spesso solo i contributori e raramente i protagonisti.^{13,14}

Negli anni '90 avvenne un'inversione di rotta sull'utilizzo dell'incidenza che, mentre prima rappresentava una mera conta delle diagnosi cliniche formulate in seguito a sintomi, e come tale era intesa come indicatore del rischio (eziologia) e del carico (sanità pubblica), si ritrovò invece ad essere la somma delle diagnosi cliniche, delle diagnosi casuali e delle diagnosi volontariamente anticipate, vista l'enorme diffusione delle tecnologie di imaging (che trovano meglio i tumori cercando i tumori e trovano tumori cercando altro) e, soprattutto, degli screening (che cercano tumori in anticipo).

Questa perturbazione della componente temporale complicò enormemente la lettura dell'incidenza come indicatore del rischio, cioè come indicatore spazio-temporale del carico eziologico, richiedendo una più approfondita analisi per stadio e modalità diagnostica. Di conseguenza, si complicò anche la lettura del dato di sopravvivenza (*lead time bias*), di prevalenza, addirittura di mortalità (come nel caso del picco di mortalità per cancro prostatico osservato negli Stati Uniti dopo l'introduzione massiva del test PSA¹⁵).

Proprio mentre venivano realizzandosi queste dinamiche intrinseche al significato dei dati e alla loro validità, il sistema dei Registri, in particolare in Europa, giungeva a una maturazione del capitale di anni-persona di casi osservati, di organizzazione e di cultura, tali da consentirgli di completare in pratica la gamma teorica dei propri prodotti statistici: incidenza, sopravvivenza e prevalenza, e trend temporale di ciascuno di essi.¹⁶⁻¹⁸

Strumenti costruiti con tanto impegno si trovano però ora a fornire immagini in parte sfocate e in

parte distorte, per i cambiamenti intrinseci della realtà che osservano.

1.2 Applicazioni attuali e future

Il quadro attuale dei rapporti tra i Registri e i diversi ambienti della loro utenza è sicuramente complesso e in continuo divenire.

Nel campo dell'epidemiologia occupazionale, le profonde trasformazioni del sistema produttivo (come ad esempio la delocalizzazione e la frammentazione ma anche, in molti casi, il sostanziale miglioramento degli impianti) spunta le armi dello studio di coorte e dello studio caso-controllo condotto in aree/popolazioni con elevata frazione eziologica attribuibile a una esposizione professionale, e i Registri possono essere utilizzati, grazie a un economico e ingegnoso linkage con altre fonti di dati^{19,20}, per contribuire a segnalare rischi noti, se non addirittura a indicarne di nuovi. Più controverso appare, invece, l'utilizzo dei Registri nell'ambito dell'epidemiologia ambientale, orientata alla rivelazione quantificata dei rischi noti e alla prioritizzazione delle bonifiche, più che alla scoperta di rischi ignoti, e che pertanto esige pronte stime di rischio più che tardive misure di danno.

Il contributo all'epidemiologia clinica appare, invece, seppur non più indispensabile vista l'abbondanza di domande cliniche, dati, computer e competenze statistiche nei moderni ospedali, sempre valido, poiché utile a un passaggio finale di inferenza “di popolazione” degli studi di epidemiologia clinica.

In merito alla programmazione sanitaria, che non è basata sulla mera spinta del marketing delle nuove tecnologie (farmaci e strumenti), ma anzi tenta di contenerla entro tetti di spesa, appare evidente il bisogno di dati di frequenza delle malattie e degli esiti per opportune valutazioni. Se le nuove tecnologie, infatti, progrediscono rapidamente, i sistemi di dati per valutarle procedono meno velocemente.

Nel campo della ricerca di base in genetica e biologia molecolare, i Registri Tumori possono contribuire significativamente all'integrazione tra epidemiologia e ricerca, al fine di raggiungere la condivisione della cultura del disegno dello studio e dell'inferenza (dove il primo consente la seconda): l'inferenza dei risultati alla popolazione (o meglio, a sottogruppi di essa) o almeno l'inferenza entro “famiglie” di risultati. I dati dell'epidemiologia, e in particolare dei Registri Tumori, sono decisivi per l'inferenza di popolazione dei risultati biologici e possono aiutare nel superamento della tendenza che spesso caratterizza i biologi all'interpretazione universalistica dei

loro risultati, Al tempo stesso, va detto che gli epidemiologi non hanno a volte sufficienti idee, energie e strumenti per selezionare quei risultati di laboratorio che più meriterebbero una verifica di popolazione (o un'immediata falsificazione per manifesta assenza dei prerequisiti di generalizzabilità).

Al di sopra di ogni ambito di applicazione quello degli screening rappresenta sicuramente l'utente più consapevole e stimolante dei dati dei Registri, grazie ai quali è possibile calcolare gli indicatori di efficacia (nel caso del collo dell'utero e del colon) e di processo (nel caso di tutti gli screening di provata efficacia). La collaborazione dei registri con i programmi di screening rappresenta un importante stimolo per la ricerca.

Un simile scenario lascia intravedere due possibilità relativamente all'evoluzione dell'utilizzo dei dati dei Registri Tumori; una pessimistica e una, naturalmente quella auspicabile, ottimistica. Nel primo caso si potrebbe assistere ad una proliferazione di Registri senza un parallelo aumento della loro efficienza e della loro capacità di cogliere i bisogni informativi della propria attuale o potenziale utenza. Senza accurate informazioni sulla modalità diagnostica e sullo stadio, l'incidenza, e quindi la sopravvivenza, rappresentano in molti casi falsa moneta. Senza tempestività, i dati non servono alla valutazione e alla programmazione. Senza relazioni forti con altri settori dell'epidemiologia e della ricerca di base clinica, i Registri si impoveriscono culturalmente e finiscono per interessarsi solo alla propria "machinery".

Nel secondo caso, invece, si potrebbe assistere a un rilancio della riflessione critica sul ruolo dei Registri esistenti e sulle condizioni entro le quali sia giustificato avviarne di nuovi, ossia: tempestività, alta qualità dei dati, ricchezza di informazioni cliniche su ogni caso e, soprattutto, indicatori di impatto sempre disponibili al pubblico. Alla luce di quanto già precedentemente considerato, ogni Registro dovrebbe essere a supporto del programma di screening della propria area, condurre studi analitici in proprio e collaborare a studi altrui.²¹

1.3 Tipologie

Il Registro Tumori può essere di due tipi:

1. *generale*, quando estende la sua attività a tutta la popolazione di una definita area e a tutte le nosologie oncologiche;
2. *specializzato*, se considera una fascia di popolazione (Registri Infantili) o una nosologia specifica (Registro specializzato d'organo o di patologia).

L'acquisizione dei dati da molteplici fonti determina, ovviamente, un incremento della qualità delle informazioni disponibili, aumentando, d'altro canto, il numero di segnalazioni multiple di ogni singolo caso che debbono essere successivamente esaminate e scartate. Questo rende estremamente utili, per la riduzione del carico di lavoro in questa fase, procedure automatiche di record linkage dei dati riguardanti lo stesso individuo.

I due modelli operativi possibili sono, quindi, i seguenti:

1. registro manuale o semiautomatico

Dopo una prima fase di acquisizione attiva o passiva dei casi da una o più fonti di dati, si procede al controllo delle multiple con record-linkage, con eventuale supporto vicario di procedure informatizzate;

2. registro automatizzato

Già dalla prima fase di acquisizione i dati sono processati automaticamente con record linkage automatico che segnala casi dubbi o discrepanti sui quali condurre successivamente verifiche manuali; di norma questi Registri operano su bacini di utenza regionali o di area metropolitana, per i quali le procedure manuali rappresenterebbero un oneroso carico di lavoro.

Per i Registri di nuova attivazione è indispensabile disporre di fonti relative almeno ai due anni precedenti a quello di inizio registrazione, per una corretta ricostruzione dei casi prevalenti²¹.

Il livello e la qualità del contributo che i Registri Tumori possono offrire alla ricerca oncologica è fortemente condizionato dalla scelta delle fonti di informazione e dall'applicazione di regole di registrazione il più possibile uniformi tra i diversi Registri.

Gli obiettivi fondamentali della maggiore precisione e accuratezza possibili, nonché della confrontabilità e dell'integrazione delle informazioni prodotte dai Registri appaiono, infatti, raggiungibili solo attraverso un paziente lavoro di ricerca e confronto sul terreno metodologico. L'evoluzione degli ultimi anni, sia sotto il profilo tecnico (miglioramento ed evoluzione delle procedure diagnostiche), sia sotto quello gestionale (dall'informatizzazione delle fonti di dati fino alla registrazione automatica), sia infine relativamente ai livelli assistenziali (riduzione dei ricoveri a favore di attività ambulatoriali, nuovi modelli assistenziali), ha reso questi obiettivi sempre più cogenti¹⁴.

2. IL REGISTRO TUMORI IN CAMPANIA

Il Registro Tumori di Popolazione della Regione Campania è stato istituito dalla LR n. 19/2012 e s.m.i., ma è il DCA n. 104/2012 ad aver strutturato il Sistema di Registrazione Oncologica della Regione Campania come una rete in cui si intersecano:

- sette Registri Tumori aziendali, di cui quattro su base provinciale (Salerno, Caserta, Avellino, Benevento) e tre su base sub-provinciale (Napoli 1 Centro, Napoli 2 Nord, Napoli 3 Sud) (Figura 1);
- un unico Registro Tumori Infantili (RTI) su base regionale, allocato presso l'AORN “Santobono-Pausilipon” con LR n. 19/2014;
- una banca dati centralizzata presso l'Osservatorio Epidemiologico Regionale (OER), a supporto delle analisi e della programmazione regionale.

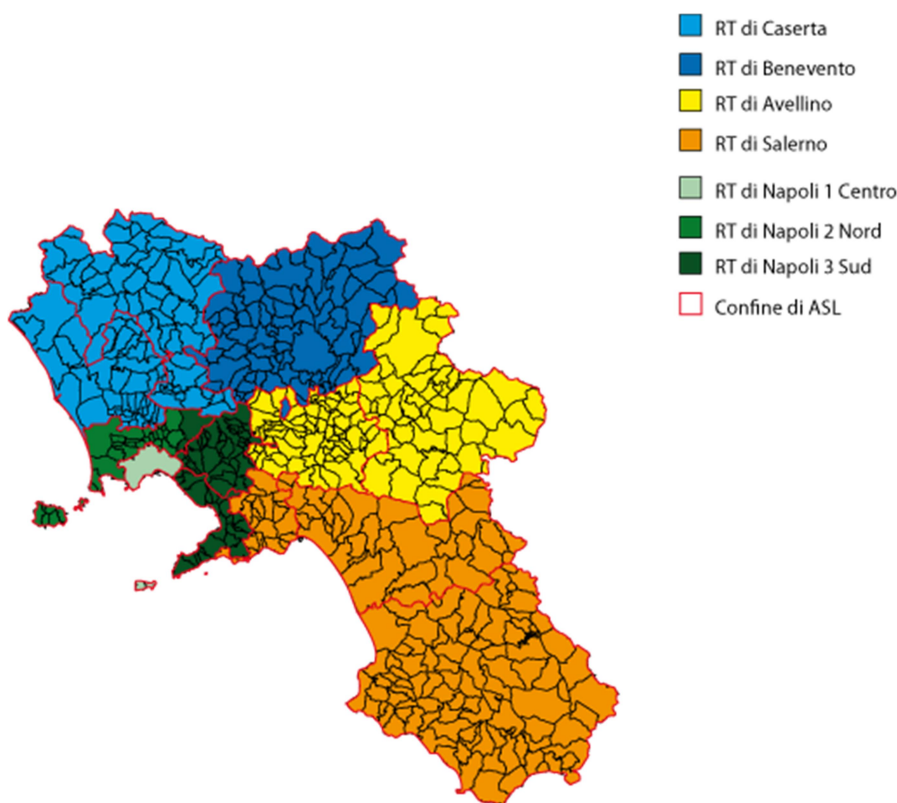


Figura 1. Rete regionale dei registri aziendali.

Le finalità programmatiche del Registro Tumori della Regione Campania sono volte alla raccolta, all’elaborazione e alla registrazione di dati statistici completi, di buona qualità e validati scientificamente, provenienti da molteplici fonti di flussi informativi in campo sanitario, per

incidenza, prevalenza e sopravvivenza, secondo l'andamento spaziale e temporale, dei casi di tumore anche infantili che si verificano nella popolazione campana.

Il Registro assume, così, dignità di vero e proprio strumento di consultazione per progetti regionali, nazionali e internazionali, di ricerca anche traslazionale in oncologia, e può essere di supporto ai piani regionali per le cure palliative e la terapia del dolore. Attraverso i dati prodotti, infatti, diventa possibile contribuire alla valutazione dell'appropriatezza dei trattamenti terapeutici in oncologia, alla rilevazione di eventuali differenze nell'accesso alle cure erogate al paziente oncologico, in relazione alle condizioni socio-economiche e all'area geografica di provenienza, e alla valutazione di interventi di prevenzione oncologica mirata.

Va detto, inoltre, che il Registro consente anche il monitoraggio dell'efficacia dei programmi di screening oncologici, tradizionali e/o sperimentali attivi e operativi presso le ASL della Regione Campania.

Un'altra sua potenzialità intrinseca è anche quella correlata alla realizzazione di studi epidemiologici finalizzati all'analisi dell'impatto dell'ambiente sull'incidenza della patologia oncologica, integrando anche i dati relativi alle principali matrici ambientali e umane.

Naturalmente, in un'ottica di sanità pubblica, è fondamentale che tutte le attività necessarie al raggiungimento degli obiettivi del registro regionale siano sempre rendicontate alla popolazione, per la cui tutela è nato, realizzando un'informazione continua e completa sui risultati e sulle strategie di prevenzione.

3.IL REGISTRO TUMORI INFANTILI DELLA REGIONE CAMPANIA

3.1 Scenario socio-demografico

La Campania ha una superficie territoriale di 13.670 km² ed oltre 5,8 milioni di residenti distribuiti in 551 Comuni. Questa Regione, dove si riscontrano valori ben al di sopra della media nazionale per densità abitativa (1.506 abitanti per km²), si caratterizza per avere la più elevata percentuale di residenti in età pediatrica (0-19 anni) tra le regioni italiane (21,3% vs 18,5% del dato nazionale). Con circa 1.250.000 abitanti (900.000 della fascia 0-14 anni e circa 350.000 della fascia 15-19 anni) costituisce l'11,1% dell'intera popolazione pediatrica italiana di età 0-19 anni e poco più del 30% di quella dell'Italia meridionale (Sud e Isole).

La distribuzione per provincia di residenza di questa popolazione è piuttosto disomogenea: più della metà dei residenti si concentra nella provincia di Napoli (56%) e il resto della popolazione è distribuita tra le province di Salerno (18%), Caserta (16%), Avellino (6%) e Benevento (4%).

Oltre il 50% della popolazione vive in aree ad alto grado di urbanizzazione, fenomeno non comune ad altre regioni italiane.

Tra i più rilevanti indicatori demografici e sanitari della regione si riportano:

1. l'indice di vecchiaia (rapporto tra la popolazione di 65 anni e oltre e la popolazione 0-14 anni). In Campania è pari a 98,7, quindi inferiore rispetto al valore medio nazionale di 144,5. La distribuzione di tale indice è, però, difforme all'interno della regione con valori molto bassi nelle province di Napoli e Caserta (rispettivamente 85,7 e 88,6) e più alti nelle restanti province (Benevento 151,6, Avellino 142,8 e Salerno 121,7);
2. le famiglie con 5 o più componenti, che rappresentano l'11 % del totale delle famiglie campane, valore più elevato tra le regioni italiane;
3. la speranza di vita alla nascita. La Campania ha il primato negativo di regione italiana con più bassa speranza di vita alla nascita e il valore più basso si osserva nella provincia di Napoli.

Oltre al contesto demografico è rilevante anche il contesto socio-economico che rende la Campania una regione assai peculiare nel panorama italiano. Infatti, risulta tra la regioni con il più basso tasso di occupazione e con alti livelli del tasso di disoccupazione, globale e giovanile.

La Campania, insieme alla Sicilia, è una delle regioni con il più alto valore dell'indicatore sintetico di deprivazione, che è pari a 29,5 ogni 100 famiglie (contro quello nazionale di 15,7).

Per quanto riguarda la mortalità, la situazione campana appare piuttosto critica: il tasso di mortalità generale è superiore a quello italiano in entrambi i generi ed è il più elevato in Italia tranne che per

gli uomini della provincia di Avellino, che presentano un tasso inferiore a quello italiano. I tassi di mortalità più alti si registrano nelle province di Caserta e di Napoli in entrambi i generi. Nella statistica nazionale, inoltre, la Campania è tra le prime regioni per mortalità infantile con 4,1 decessi per mille nati vivi (media nazionale di 3,3 secondo i dati ISTAT 2010).²²

In merito alla pressione ambientale da inquinanti, in Regione Campania è stata individuata una vasta e diversificata area denominata “Terra dei Fuochi”²³, interessata dal fenomeno delle discariche abusive e dell'abbandono incontrollato di rifiuti urbani e speciali, spesso associato alla combustione dolosa degli stessi. In quest'area, compresa nei confini amministrativi di 90 comuni ricadenti nelle province di Napoli e Caserta (Figura 2), risiedono oltre tre milioni di abitanti di cui circa 520.000 nella fascia di età 0-14 anni e 200.000 nella fascia di età 15-19 anni.

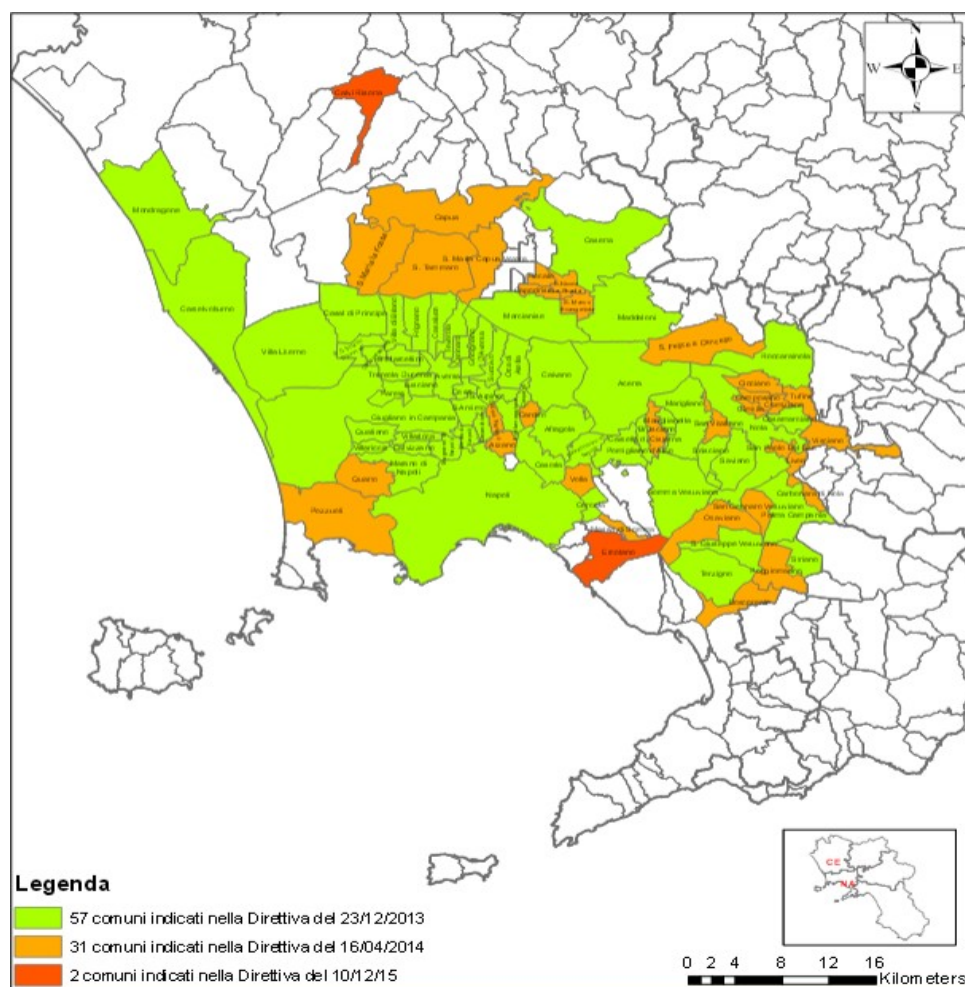


Figura 2. Comuni della Terra dei Fuochi.

3.2 Istituzione ed evoluzione

La malattia neoplastica nei bambini rappresenta un evento raro. Sebbene negli ultimi decenni si sia osservata una diminuzione della mortalità per cancro e un significativo miglioramento dei tassi di sopravvivenza, i tumori sono ancora la seconda causa di morte nell'infanzia in Europa, con un impatto significativo in termini di anni di vita persi²⁴. Oltre alla loro più bassa frequenza, i tumori che si verificano nei bambini e negli adolescenti differiscono da quelli dell'età adulta nelle loro caratteristiche morfologiche, topografiche e prognostiche e nei percorsi diagnostici e terapeutici seguiti.

I bambini, rispetto agli adulti, sono più vulnerabili all'esposizione ambientale e ai suoi effetti e, pertanto, le strategie di sorveglianza epidemiologica del loro stato di salute sono particolarmente importanti²⁵⁻²⁷. Le particolari caratteristiche dei tumori infantili richiedono un approccio specifico nella registrazione dei casi, che non può essere sempre garantito dai Registri dei Tumori generali. Inoltre, al fine di comprendere gli schemi epidemiologici delle malattie con bassa occorrenza è necessario espandere la popolazione coperta dalla registrazione²⁸.

Queste sono le motivazioni che hanno supportato la decisione di istituire, nell'ambito della Rete di Registrazione Oncologica della Regione Campania, un Registro Tumori Infantili su base regionale, dedicato alla fascia di età 0-19 anni.

Dopo una prima fase di organizzazione strutturale, di formazione degli operatori e di acquisizione dei flussi, nel marzo 2015 il RTIC ha iniziato l'attività di registrazione dei nuovi casi di tumore diagnosticati nel periodo 2008-2012 nei bambini e negli adolescenti campani.

La Commissione Nazionale di Accreditamento dell'AIRTUM, verificata la qualità, l'accuratezza e la completezza dei dati prodotti relativi al quinquennio 2008-2012, in data 28 febbraio 2017, ha concluso i lavori, esprimendo valutazione positiva all'accREDITamento del RTIC, ufficialmente ratificato dai Direttori dei Registri Tumori Italiani nel corso della riunione scientifica annuale del 5 aprile 2017 (Figura 3).



Figura 3. Cronistoria del RTIC.

In Italia, solo due Regioni, il Piemonte e le Marche, hanno istituito prima della Campania un Registro Tumori specializzato per l'età infantile.

Ad oggi il Registro Tumori Infantili della Regione Campania (RTIC) rappresenta il Registro Tumori specializzato nell'età infantile con la base di popolazione più ampia a livello nazionale (oltre 1,2 milioni di abitanti di età inferiore ai 20 anni), pari all'11% della popolazione infantile italiana. Grazie al suo contributo la copertura nazionale dei Registri Tumori Infantili è passata dal 9% al 20%. Complessivamente, i Registri generali del cancro italiano sono distribuiti in tutto il paese e, ad oggi, sono arrivati a coprire circa il 70% della popolazione nazionale di bambini e adolescenti da 0 a 19 anni di età.

3.3 Flussi informativi e modalità di registrazione

Ai fini della generazione della casistica relativa ai residenti campani nella fascia di età 0-19 anni il Registro Tumori Infantili può avvalersi di numerosi flussi informativi sanitari, distinguibili in obbligatori (o principali) e integrativi (o secondari).

I primi sono rappresentati da:

- le anagrafi comunale, sanitaria e tributaria, indispensabili per il recupero del codice fiscale e dell'indirizzo per le analisi di georeferenziazione del fenomeno sanitario;
- l'archivio regionale delle schede di dimissione ospedaliera (SDO), facilmente accessibile e in grado di consentire la ricostruzione del dato storico di ogni paziente, anche emergente da ricoveri fuori regione;
- le cartelle cliniche, utili soprattutto per la definizione precisa della data di incidenza e per il reperimento dell'anamnesi patologica prossima;
- gli archivi di anatomia, istologia e citologia patologica, indispensabili per stabilire la nosologia, lo stato della patologia e la data di incidenza;
- il Registro Nominativo delle Cause di Morte (ReNCaM), strumento valido per effettuare il follow-up dello stato in vita, oltre che corrette stime di prevalenza.

I flussi secondari, invece, riguardano generalmente i servizi di radioterapia, di diagnostica per immagini, i laboratori di analisi e di oncologia.

La casistica eleggibile è costituita da tutti i tumori maligni insorti nella popolazione osservata in un determinato periodo di tempo. In via eccezionale, sono incluse anche alcune forme tumorali benigne, in situ e a comportamento incerto.

I casi incidenti sono casi diagnosticati per la prima volta in un definito periodo di tempo, subordinatamente alle regole di validazione di tumori multipli, secondo i criteri di ammissibilità stabiliti, a livello internazionale, dallo IARC e, a livello nazionale, dall'AIRTUM. Rientrano nella definizione:

- tutti i tumori maligni/invasivi;
- i casi DCO (death certificate only);
- i tumori in situ e a comportamento incerto della vescica;
- i tumori intracranici e intrassiali, a comportamento benigno o incerto.

Per le peculiari caratteristiche legate a sede, morfologia, esordio, progressione, risposta al trattamento, per classificare i tumori si fa ricorso alla terza edizione dell'International Classification of Childhood Cancer (ICCC-3)²⁹, articolata in 12 gruppi e 47 sottogruppi principali e sviluppata sulla base di criteri topografici (Figura 4).

INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF CHILDHOOD CANCER 3RD EDITION (ICCC-3)
I LEUKEMIAS
II LYMPHOMAS
III ALL TUMORS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM
IV NEUROBLASTOMAS AND OTHER PERIPHERAL NERVOUS CELL TUMORS
V RETINOBLASTOMAS
VI RENAL TUMORS
VII HEPATIC TUMORS
VIII MALIGNANT BONE TUMORS
IX SOFT TISSUE AND OTHER EXTRAOSSEOUS SARCOMAS
X GERM CELL TUMORS, TROPHOBLASTIC TUMORS, AND NEOPLASMS OF GONADS
XI OTHER MALIGNANT EPITHELIAL NEOPLASMS AND MALIGNANT MELANOMAS
XII OTHER AND UNSPECIFIED MALIGNANT NEOPLASMS

Figura 4. Classificazione Internazionale dei Tumori Infantili (ICCC-3).

Perché il Registro possa essere considerato completo e accurato, e quindi di buona qualità, risultano imprescindibili, o meglio fondamentali, le seguenti variabili:

- l'identificativo del caso, che permette l'identificazione univoca del paziente e del tumore;
- la data di incidenza del tumore, che rappresenta l'informazione cruciale. In ordine all'accuratezza diagnostica è spesso identificata con la data dell'esame anatomopatologico oppure, laddove manca, con la data di diagnosi clinica/strumentale o del primo ricovero nel cui ambito è stata posta diagnosi o effettuato specifico trattamento radio- o chemio-terapico;

- la base di diagnosi (Figura 5), legata al livello qualitativo della diagnosi (si prediligono basi di diagnosi microscopica da 5 a 7);
- la topografia (espressa in ICD-10 mediante codice a quattro caratteri C_ _ _), che identifica sede e sottosede della lesione tumorale;
- la morfologia (espressa in ICD-O3 mediante codice a sei caratteri M_ _ _ _/ _), che identifica l'istologia, il comportamento e il grading;
- l'estensione e la stadiazione.

Codice	Descrizione	Criteri
0	DCO (Death certificate only)	l'informazione disponibile viene da un certificato di morte
<i>diagnosi non mikroskopica</i>		
1	clinica	diagnosi effettuata prima della morte, ma senza alcuno dei codici seguenti (codici 2-7)
2	indagini clinico-strumentali	tutte le tecniche diagnostiche (inclusi radiodiagnostica, endoscopia, imaging, ecografia) senza successivo esame istopatologico, chirurgia esplorativa
3	autopsia senza istologia	diagnosi macroscopica (categoria aggiunta rispetto alla tabella IARC/IACR, per separare il dato dell'osservazione diretta del tumore in fase autoptica)
4	marker tumorali specifici	diagnosi effettuata tramite marcatori biochimici e/o immunologici che sono specifici per una certa sede tumorale
<i>diagnosi mikroskopica</i>		
5	citologia	esame di cellule prelevate da una sede tumorale primitiva o secondaria (inclusi agoaspirato ed esame di fluidi estratti per via endoscopica); include inoltre l'esame microscopico del sangue periferico e degli aspirati midollari
6	istologia su metastasi	esame istologico effettuato su metastasi, ivi compresi i campioni autoptici
7	istologia su tumore primitivo	esame istologico di tessuto dal tumore primitivo, comunque ottenuto, ivi comprese qualsiasi tecnica di escissione e biopsie osteomidollari; comprende anche campioni autoptici del tumore primitivo
8	autopsia con istologia concomitante o precedente	categoria aggiunta rispetto alla tabella IARC/IACR, per separare il dato dell'osservazione diretta del tumore in fase autoptica
9	modalità di diagnosi sconosciuta	

Figura 5. Basi di diagnosi per la registrazione dei casi²¹.

In aggiunta, per ciascun caso è auspicabile che vengano registrate anche le informazioni sulla storia residenziale, compresa la residenza alla diagnosi e la residenza alla data di ultimo contatto, e i dati relativi al percorso di cura, con il dettaglio delle strutture dove è stata posta la diagnosi e dove successivamente è stato seguito il paziente.

Grazie ad un sistema di record linkage, di cui è dotato il software gestionale utilizzato per la registrazione, è possibile identificare in maniera univoca ogni singolo caso ed unificare tutte le informazioni che lo riguardano (Figura 6).²¹

I casi con diagnosi tumorale maligna e con diagnosi di tumore maligno e non maligno del sistema nervoso centrale sono quindi identificati e codificati in ICDO-3 attraverso procedure automatizzate

gestite dal programma gestionale. In un secondo momento, però, i casi devono essere registrati manualmente da operatori medici e biologi con una specifica formazione certificata.

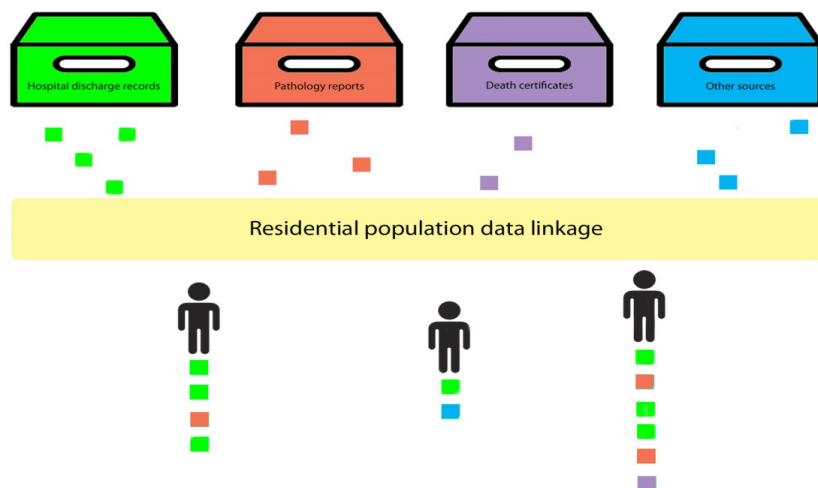


Figura 6. Rappresentazione della funzione di record-linkage del software gestionale.

4. VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DEI DATI DEL RTIC E ANALISI DELL'INCIDENZA ONCOLOGICA NEI BAMBINI DAL 2008 AL 2014

4.1 Introduzione

Ogni anno in Europa si ammalano circa 140 bambini ogni milione di soggetti di età compresa tra 0 e 14 anni³⁰, con qualche variabilità tra i diversi paesi e tra Europa dell'Est e dell'Ovest. Questo tasso subisce un incremento annuo variabile dallo 0,8 al 2,1% a seconda dell'istotipo, dell'età, del sesso e della nazione di residenza. Nei paesi europei quest'aumento è pari all'1% ed è rilevante per tutti i tumori³¹.

In Italia, l'incidenza oncologica nei bambini (0-14 anni), dopo un significativo incremento annuo del 3% dalla fine degli anni '80 alla fine degli anni '90, ha iniziato a diminuire di circa l'1% l'anno nell'ultima decade. Ciononostante, va detto però che l'incidenza italiana si conferma più elevata che nel resto d'Europa.³² Negli adolescenti (15-19 anni), al contrario, l'incidenza di tutti i tumori maligni è aumentata in media del 2% l'anno.

Dalle ultime pubblicazioni disponibili³³ risulta che in Italia ogni anno si ammalano di tumore maligno circa 1380 bambini (pari a 164 casi per milione) e 780 adolescenti (pari a 269 casi per milione), senza sostanziali differenze in base all'area geografica. Questi tassi d'incidenza sono ancora relativamente elevati se paragonati a quelli registrati negli Stati Uniti e nei paesi dell'Europa settentrionale^{24,34}.

L'inquadramento epidemiologico di questo fenomeno sanitario è reso possibile in Italia, come in quasi tutti i paesi del mondo, dall'attività dei Registri Tumori di popolazione che in alcuni casi riescono a coprire tutto il territorio nazionale. In Italia, il database dell'AIRTUM raccoglie dati dai Registri generali distribuiti in tutto il paese, arrivando a coprire ad oggi circa il 70% della popolazione.

Il RTIC riveste, dunque, un ruolo importante, che però oltre ad essere orientato alla comprensione del fenomeno oncologico in termini epidemiologici, è anche volto al miglioramento dell'offerta assistenziale sia dal punto di vista organizzativo che strettamente clinico.

Si tratta di un valido strumento di sorveglianza epidemiologica della salute dei bambini e degli adolescenti campani; e inoltre, i dati raccolti dal Registro possono essere utili per scopi di ricerca, per la programmazione sanitaria, nonché per studi di epidemiologia valutativa con l'obiettivo di indagare circa i percorsi diagnostico-terapeutici proposti e seguiti dai piccoli pazienti con le loro famiglie e a rilevare eventuali disuguaglianze nell'accesso alle cure. È, dunque, evidente la sua valenza strategica in ambito di health policy.

Ed è proprio per le funzioni che è deputato a svolgere che il RTIC non può prescindere dalla raccolta dei casi secondo procedure riconosciute e validate dalla comunità scientifica internazionale, orientate al raggiungimento di elevati standard di completezza e accuratezza.

4.2 Obiettivi

Obiettivo generale

Il presente lavoro è il risultato dell'impegnativa attività di registrazione dei casi incidenti e prevalenti cominciata dal RTIC nel 2015 ed è volto all'analisi dei dati raccolti in termini di qualità della registrazione dei casi e di incidenza della patologia oncologica nei bambini campani nell'intervallo temporale 2008-2014.

Obiettivi specifici

Obiettivo specifico 1 - Analisi qualitativa dei flussi informativi e della registrazione dei casi incidenti

La prima fase del progetto di tesi ha previsto l'analisi qualitativa dei flussi informativi acquisiti dal RTIC a partire dal 2000 e la valutazione della qualità dei dati prodotti, ossia dei casi registrati, relativi all'intervallo temporale 2008-2014 per accuratezza e completezza.

Obiettivo specifico 2 - Analisi epidemiologica descrittiva dei tumori in età pediatrica sul territorio regionale

Appurata la bontà dei dati, la seconda fase del progetto ha riguardato l'analisi epidemiologica descrittiva degli eventi registrati nella popolazione infantile residente in Campania in termini di incidenza oncologica nel periodo 2008-2014.

4.3 Materiali e metodi

Popolazione di riferimento

Lo studio è stato condotto prendendo come riferimento la popolazione residente in Campania di età compresa tra 0 e 14 anni nel periodo 2008-2014, di circa 935.000 abitanti in media e con la seguente ripartizione per territorio di pertinenza delle sette ASL campane: 6,3% per l'ASL di

Avellino; 4,1% per l'ASL di Benevento; 16,2% per l'ASL di Caserta; 16,4% per l'ASL Napoli 1 Centro; 20,4% per l'ASL Napoli 2 Nord; 19,4 % per l'ASL Napoli 3 Sud e 17,1% per l'ASL di Salerno (Grafico 1).

Tutti i dati sulla popolazione, nel periodo analizzato, sono stati forniti dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT)²².

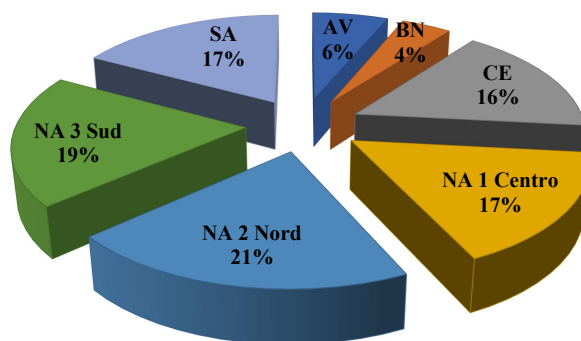


Grafico 1. Distribuzione popolazione campana 0-14 anni nelle sette ASL (%).

Fonti di dati

Le fonti informative che sono state utilizzate dal RTIC per la registrazione dei casi di tumore nei bambini campani tra il 2008 e il 2014 sono rappresentate da:

- l'intera banca dati regionale SDO a partire dal 2000 relativa ai residenti campani 0-14 anni;
- i referti degli esami di anatomia patologica erogati dal 2000 da tutte le strutture regionali relativi a pazienti di età inferiore a 15 anni;
- i certificati di decesso per tutte le cause, relativi a soggetti di età inferiore a 15 anni, avvenuti negli anni 2008-2014 estratti dalla banca dati regionale del ReNCaM.

A completamento delle principali informazioni è stato fatto ricorso anche a:

- la banca dati dei referti delle indagini biomolecolari e genetiche effettuate presso il centro di riferimento regionale per le indagini citogenetiche e biomolecolari "CEINGE" di Napoli;
- la banca dati che registra tutti i casi arruolati presso i principali centri dell'AIEOP presenti sul territorio nazionale (Modello 1.01);
- gli archivi del servizio di radioterapia pediatrica dell' AOU "Ruggi d'Aragona" di Salerno;
- i referti delle indagini morfologiche e citofluorimetriche effettuate dai reparti di onco-ematologia pediatrica regionali;

- la consultazione delle cartelle cliniche di ospedali regionali ed extra-regionali.

Al fine di escludere dall'incidenza i casi con diagnosi precedente al 2008, il RTIC è stato dotato anche di un archivio di prevalenza, costituito dai casi notificati da uno o più flussi informativi (ricoveri ospedalieri, referti di anatomia patologica regionali e della banca dati dei centri dell'Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica - AIEOP-Modello 1.01) di otto anni precedenti (2000-2007) l'inizio del periodo oggetto di registrazione.

Analisi dei dati

Qualità della registrazione

La qualità dei casi registrati è stata misurata mediante indicatori “classsici” dei Registri Tumori, che valutano l'accuratezza e la completezza dei casi incidenti. Essi sono rappresentati da:

- la percentuale di casi con conferma microscopica citologica o istologica (MV);
- la percentuale di casi identificati solo dal certificato di morte (DCO);
- la percentuale di casi con la sola diagnosi clinica o di base sconosciuta (PSD);
- la percentuale di casi codificati con sito mal definito o non specificato (IDS) (ad esempio, i codici ICD10 C26, C39, C48, C76, C80);
- il rapporto di mortalità/incidenza (M/I)^{14,35}, anche se la sua utilità nella valutazione della qualità nei Registri Tumori Infantili appare controversa.

Tutti gli indicatori sono stati calcolati per la fascia di età 0-14 anni e per tutte le 12 classi ICCC-3, sia relativamente all'intera regione che ai territori di pertinenza delle singole ASL campane (Avellino, Benevento, Caserta, Napoli 1 Centro, Napoli 2 Nord, Napoli 3 Sud, Salerno).

Gli indicatori di qualità dei casi occorsi nell'intervallo temporale 2008-2014 a livello regionale sono stati confrontati con gli stessi indicatori forniti dal database dell'AIRTUM, relativi sia all'intera nazione che al solo Sud Italia con le Isole, nel periodo di incidenza 2008-2012. Gli indicatori di qualità dei casi verificatisi nei territori su cui impattano le singole ASL sono stati confrontati, invece, con i valori regionali, utilizzati come benchmark.

Incidenza

Sono stati definiti come “casi incidenti” tutti i residenti in Campania di età inferiore ai 15 anni ai quali è stato diagnosticato un qualsiasi tumore maligno o un tumore maligno o non maligno del sistema nervoso centrale nel periodo temporale 2008-2014.

Per l'analisi di incidenza nell'intera regione e nei territori di pertinenza delle singole ASL sono stati calcolati, sia in maniera aggregata che suddivisi per genere e per le 12 classi ICCC-3 e le principali

sottoclassi:

- i tassi specifici per fasce di età (0-1, 1-4, 5-9, 10-14 anni);
- i tassi standardizzati per età 0-14 anni (ASR) con intervalli di confidenza al 95%, applicando il metodo della standardizzazione diretta, per il quale è stato previsto l'utilizzo della popolazione europea standard³⁶ al 2013 e una costante (k) pari a 10^6 per rendere meglio presentabile il dato. Gli ASR regionali sono stati confrontati con quelli derivati dal database nazionale AIRTUM 2008-2012. Gli ASR delle sette ASL campane sono stati confrontati con i valori regionali.

Sono state considerate variazioni statisticamente significative quelle per le quali non c'è sovrapposizione tra gli intervalli di confidenza al 95% dei tassi standardizzati. Gli intervalli di confidenza degli ASR sono stati ottenuti applicando il metodo proposto da Tiwari³⁷;

- i rapporti di incidenza standardizzati (SIR) con intervalli di confidenza del 95%, seguendo la metodologia della standardizzazione indiretta. Per i SIR regionali è stato selezionato come denominatore la sommatoria dei casi attesi se in Campania vi fossero gli stessi tassi età specifici che in Italia o nel Sud Italia con le Isole, ottenuti dal database AIRTUM 2008-2012; per i SIR delle singole ASL, invece, il confronto indiretto è stato realizzato con la Campania, utilizzando i dati 2008-2014.

Sono stati considerati statisticamente significativi i rapporti dai limiti fiduciali non includenti l'unità. Gli intervalli di confidenza del SIR sono stati ottenuti assumendo una distribuzione di Poisson osservata³⁸.

I tassi di incidenza calcolati dal RTIC, così come gli indicatori di qualità, sono stati confrontati con gli ultimi dati disponibili osservati dai Registri generali di popolazione (database AIRTUM) in Italia e nel solo Sud Italia, che fanno riferimento al periodo 2008-2012.

Per i tumori pediatrici, contrariamente a quanto avviene per i tumori degli adulti, non è stato osservato un gradiente geografico Nord-Sud³³, motivo per cui è stato deciso di utilizzare il database nazionale come benchmarck. Tuttavia, per ragioni puramente di appartenenza geografica, è stato stabilito di considerare per i confronti anche il pool Sud e Isole del database AIRTUM.

L'analisi dei trend di incidenza non è stata effettuata poiché, per una numerosità di casi esigua come quella rilevata per i tumori pediatrici, i trend risultano validi solo se analizzano gli eventi per almeno un'intera decade.

Tutte le analisi sono state effettuate utilizzando il software Stata in versione 13.1.

4.4 Risultati

Qualità della registrazione

L'analisi della qualità della registrazione, e quindi dei dati prodotti dal RTIC, ha evidenziato che il 95% delle diagnosi ha una conferma citologica o istologica; questa percentuale sale al 97% se si considerano esclusivamente i casi di tumore maligno (Tabella 1).

Tutte le diagnosi di leucemia, linfomi, neuroblastomi, tumori epatici e ossei, tumori dei tessuti molli e a cellule germinali sono state supportate da una conferma microscopica (MV 100%). I più bassi valori di MV sono stati riscontrati per i tumori del sistema nervoso centrale (82%) e per la classe residuale XII che include tutti gli altri e non specificati tumori maligni (33%).

L'indicatore MV per il totale dei tumori maligni, valutato per il livello sub-regionale di ASL, ha presentato valori sovrapponibili a quelli regionali, oscillanti tra un minimo di 95% dell'ASL di Salerno e un massimo di 98% delle ASL di Avellino e Napoli 1 Centro (Tabella 2).

Non sono stati registrati casi con diagnosi di bassa qualità (PSD), ossia casi diagnosticati in base al solo certificato di morte (DCO) o con diagnosi cliniche o sconosciute. Le diagnosi non supportate da una verifica microscopica sono risultate essere poste su base strumentale.

Il rapporto tra incidenza e mortalità (M/I) è risultato pari a 18,0 e la percentuale di casi codificati con sito mal definito o non specificato ha raggiunto appena l'1%.

ICCC-3	Cases (n.)	MV (%)	DCO (%)	M/I (%)	PSD (%)	IDS (%)
I Leukemias	363	100	-	-	-	0
II Lymphomas	162	100	-	-	-	0
III All tumors of the central nervous system	338	82	-	-	-	0
III Malignant tumors of the central nervous system	146	82	-	-	-	0
IV Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumours	92	100	-	-	-	2,2
V Retinoblastoma	24	79	-	-	-	0
VI Renal tumors	52	98	-	-	-	0
VII Hepatic tumors	15	100	-	-	-	0
VIII Malignant bone tumors	64	100	-	-	-	0
IX Soft tissue and other extraosseous sarcomas	62	100	-	-	-	3,2
X Germ cell tumors, trophoblastic tumors, and neoplasms of gonads	41	100	-	-	-	14,6
XI Other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas	75	99	-	-	-	0
XII Other and unspecified malignant neoplasms	3	33	-	-	-	33,3
Total ICCC-coded cancers	1291	95	0	17	0	0,9
Total malignant cancers	1099	97	0	18	0	1

Tabella 1. Numero di casi registrati dal 2008 al 2014 in Campania e indicatori di qualità (% dei casi microscopicamente verificati-MV%, % dei casi basati solo su certificato di morte-DCO, rapporto mortalità/incidenza-M/I, % dei casi con diagnosi scarsamente specificata-PSD e % dei casi con un sito mal definito o non specificato-IDS) per gruppo diagnostico ICCC-3.

ICCC-3	MV (%)						
	AV	BN	CE	NA1	NA2	NA3	SA
I Leukemias	100	100	100	100	100	100	100
II Lymphomas	100	100	100	100	100	100	100
III All tumors of the central nervous system	87	80	83	82	86	76	82
III Malignant tumors of the central nervous system	93	75	81	81	85	80	75
IV Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumors	100	100	100	100	100	100	100
V Retinoblastoma	100	100	100	100	80	57	75
VI Renal tumors	100	100	100	100	100	100	90
VII Hepatic tumors	100	100	100	100	100	100	100
VIII Malignant bone tumors	100	100	100	100	100	100	100
IX Soft tissue and other extraosseous sarcomas	100	100	100	100	100	100	100
X Germ cell tumors, trophoblastic tumors, and neoplasms of gonads	-	100	100	100	100	100	100
XI Other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas	100	-	100	92	100	100	100
XII Other and unspecified malignant neoplasms	-	-	0	-	-	0	100
Total ICCC-coded cancers	96	97	95	95	96	93	94
Total malignant cancers	98	97	97	98	97	96	95

Tabella 2. Indicatore di qualità MV (%) delle sette ASL campane per gruppo diagnostico ICCC-3.

Dal confronto con gli indicatori relativi al pool Italia e Sud con Isole del database AIRTUM la qualità della registrazione del RTIC ha mostrato caratteristiche non del tutto dissimili. Anzi, addirittura l'MV si è attestata su un valore del 95%, superiore, e quindi migliore, rispetto sia a quello nazionale (92%) che del Sud (91%); le differenze sono state maggiormente evidenti per le diagnosi di tumori del sistema nervoso centrale e per i retinoblastomi (Tabella 3). La percentuale di DCO è risultata nulla come per i due pool benchmark, mentre il rapporto M/I si è attestato su valori superiori alla media nazionale (Campania 18,0 vs Italia 14,9), sebbene in Campania la mortalità 0-14 anni sia molto vicina al valore osservato in Italia (tasso di mortalità standardizzato per età 0-14 anni: Campania 3,1 vs Italia 3,02).

ICCC-3	MV (%)		
	Campania	Pool Italia	Pool Sud
I Leukemias	100	97	96
II Lymphomas	100	98	99
III All tumors of the central nervous system	82	76	79
III Malignant tumors of the central nervous system	82	67	70
IV Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumours	100	98	99
V Retinoblastoma	79	66	58
VI Renal tumors	98	100	100
VII Hepatic tumors	100	89	100
VIII Malignant bone tumors	100	94	91
IX Soft tissue and other extraosseous sarcomas	100	100	100
X Germ cell tumors, trophoblastic tumors, and neoplasms of gonads	100	97	100
XI Other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas	99	99	100
XII Other and unspecified malignant neoplasms	33	27	22
Total malignant cancers	95	92	91

Tabella 3. Indicatore di qualità MV (%) per gruppo diagnostico ICCC- 3: Confronto tra RTIC e pool Italia e pool Sud-Italia con le Isole.

Incidenza: valutazione degli ASR e dei tassi età-specifici

Nel periodo 2008-2014 dal RTIC sono state registrate 1291 nuove diagnosi di tumori nella popolazione di età inferiore ai 15 anni, di cui 1099 (85%) relative a tumori maligni (Grafico 2).

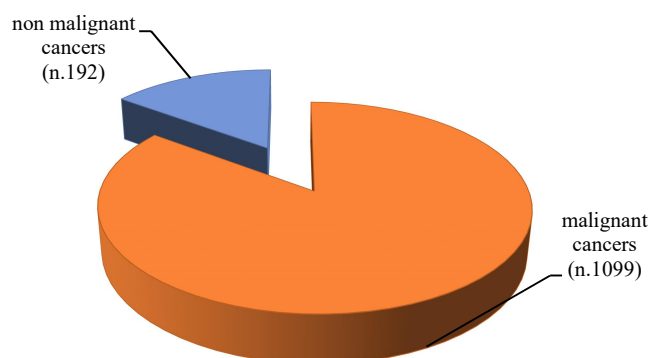


Grafico 2. ICCC-coded tumors distinti in maligni e non maligni (frequenze assolute)

L'ASR per tutti i tumori maligni è risultato pari a 168 casi per milione (IC 95% 158;178), 180 per il genere maschile (IC 95% 166;195) e 155 per il genere femminile (IC 95% 142;170) con un rapporto maschi/femmine di 1,2 (Tabella 4).

Nei maschi e nelle femmine sono stati osservati tassi inferiori a quelli ottenuti dal pool di Registri generali, pari a 184 e a 160 casi per milione nei rispettivi sessi.

Rispetto al dato regionale, nel territorio su cui insiste l'ASL di Benevento è stata rilevata la più bassa incidenza di tumori maligni della Campania (ASR pari a 124 casi per milione con IC 95% 85;174). Di contro, nel territorio di pertinenza dell'ASL di Caserta è stata osservata la più alta incidenza di tumori maligni (ASR pari a 185 casi per milione con IC 95% 160;213); a seguire si sono succeduti gli ASR dell'ASL di Salerno, delle ASL di Napoli (3 Sud, 2 Nord e 1 Centro) e di Avellino. Le differenze tra le ASL e con la regione non sono risultate però statisticamente significative (Grafico 3).

Prendendo in considerazione tutti i tumori codificati in ICCC-3, ossia anche i tumori non maligni del sistema nervoso centrale, l'ASR della Campania è risultato aumentare fino a 197 casi per milione (IC 95% 187;208) e precisamente a 207 casi per milione nel sesso maschile (IC 95% 191;222) e a 187 nel sesso femminile (IC 95% 173;203) (Tabella 4).

ICCC-3	TO TALE			MASCHI			FEMMINE			M/F
	ASR	IC 95%		ASR	IC 95%		ASR	IC 95%		
<u>I Leukemias</u>	55,4	49,8	61,4	61,3	53,2	70,2	49,2	41,8	57,6	1,2
Ia Lymphoid leukemia	41,7	36,9	47	46,1	39,1	54	37,1	30,7	44,4	1,2
Ib Acute myeloid leukemia	9,6	7,3	12,2	9,8	6,7	13,8	9,3	6,3	13,3	1,1
<u>II Lymphomas</u>	24,5	20,9	28,6	30,4	24,8	36,9	18,3	13,9	23,6	1,7
Ila Hodgkin lymphoma	13,1	10,5	16,2	14,7	10,9	19,4	11,4	8,0	15,7	1,3
Ilb-IIc Non-Hodgkin lymphoma	10,5	8,2	13,3	14,8	11	19,6	5,9	3,6	9,3	2,5
<u>III All tumors of the central nervous system</u>	51,8	46,4	57,6	49,8	42,5	57,9	53,9	46,1	62,6	0,9
<u>III Malignant tumors of the central nervous system</u>	22,4	18,9	26,3	23	18,1	28,7	21,7	16,9	27,5	1,1
IIIc Intracranial and intraspinal embryonal tumor	8,6	6,5	11,2	9	6,1	12,8	8,2	5,4	12,1	1,1
<u>IV Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumors</u>	14,3	11,6	17,6	15,8	11,8	20,8	12,8	9,1	17,4	1,2
<u>V Retinoblastoma</u>	3,7	2,4	5,5	3,6	1,8	6,2	3,9	2,0	6,8	0,9
<u>VI Renal tumors</u>	8	6	10,5	6,9	4,4	10,4	9,2	6,1	13,2	0,8
<u>VII Hepatic tumors</u>	2,3	1,3	3,8	3,3	1,7	5,9	1,3	0,3	3,3	2,6
<u>VIII Malignant bone tumors</u>	9,7	7,5	12,4	10	6,9	14	9,3	6,3	13,3	1,1
VIIIa Osteosarcoma	3,6	2,3	5,4	3,2	1,6	5,8	4,0	2,1	6,9	0,8
VIIIc Ewing tumor and related sarcomas of the bone	5,6	4	7,8	6,2	3,8	9,5	5,0	2,9	8,2	1,2
<u>IX Soft tissue and other extraosseous sarcomas</u>	9,5	7,3	12,2	9,8	6,8	13,8	9,1	6,1	13,1	1,1
IXa Rhabdomyosarcoma	4,1	2,7	6	4,2	2,3	7	4,1	2,2	7,0	1,0
<u>X Germ cell tumors, trophoblastic tumors, and neoplasms of gonads</u>	6,3	4,5	8,5	5,9	3,6	9,2	6,6	4,1	10,1	0,9
<u>XI Other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas</u>	11,3	8,9	14,1	9,1	6,1	12,9	13,6	9,9	18,2	0,7
XIb Thyroid carcinoma	6,4	4,6	8,6	5,2	3,1	8,3	7,7	5,0	11,3	0,7
<u>XII Other and unspecified malignant neoplasms</u>	0,5	0,1	1,4	0,6	0,1	2,2	0,3	0,0	1,8	1,8
Total ICCC-coded cancers	197,2	187	208	206,5	191,5	222,5	187,4	172,7	203,1	1,1
Total malignant cancers	167,8	158	178	179,7	165,7	194,7	155,3	141,9	169,6	1,2

Tabella 4. ASR per tutti i tumori maligni con limiti fiduciali al 95% nella popolazione generale, nel sesso maschile e femminile e rapporto di incidenza maschi/femmine.

Dal confronto con le ASL, l'ASL di Benevento ha mostrato un tasso standardizzato (ASR pari a 128 con IC 95% 88;179) significativamente inferiore, dal punto di vista statistico, agli ASR della Campania e delle ASL di Caserta (225 con IC 95% 198;256) e Salerno (209 con IC 95% 183;237). Scendendo nel dettaglio delle classi ICCC-3, gli ASR delle singole ASL sono risultati sovrapponibili a quelli regionali. Unica eccezione è stata riscontrata sempre per l'ASL di Benevento per l'ASR dei linfomi (7 con IC 95% 1;27) e l'ASR dei tumori ossei (22 con IC 95% 8;49) rispettivamente più basso e più alto delle ASL campane. Questo risultato, però, per le frequenze assolute numericamente esigue, non si presta a validi commenti epidemiologici.

Per i bambini campani tra 0 e 14 anni è stato rilevato un rischio cumulativo di cancro pari a 2,5 (IC 95% 2,4;-2,7). Ciò equivale a dire che a uno su 404 neonati sarà diagnosticato con un tumore maligno prima dei 15 anni.

I valori sono risultati sovrapponibili, se non uguali, alle stime nazionali sia per i maschi (Campania 2,7 vs Italia 2,6) e che per le femmine (Campania 2,4 vs Italia 2,4).

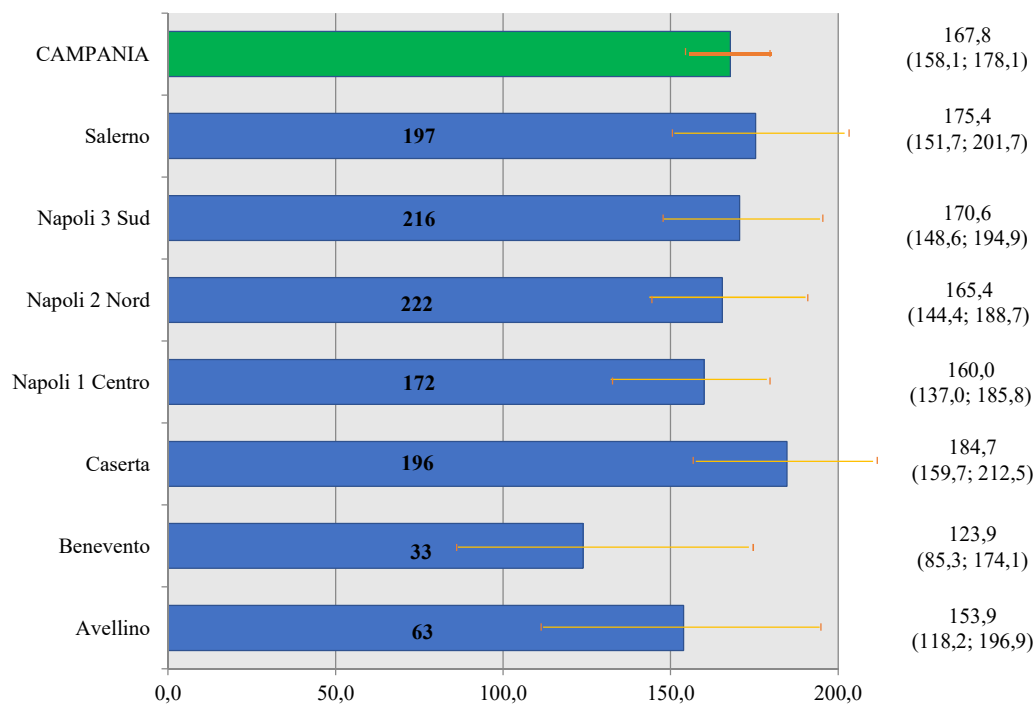


Grafico 3. ASR per tutti i tumori maligni delle ASL campane (in blu) confrontato con l'ASR regionale (in verde) con limiti fiduciali al 95%.

Osservando la distribuzione delle neoplasie maligne nella popolazione pediatrica campana (Grafico 4), le diagnosi di leucemie sono risultate essere le più frequenti, raggiungendo il 33% di tutti i casi di tumore maligno; a seguire, sono stati rilevati i linfomi (15%), i tumori del sistema nervoso centrale (13%) e i neuroblastomi (8%). Le classi ICCC-3 residuali singolarmente non hanno superato il 7% e insieme hanno raggiunto il 31%.

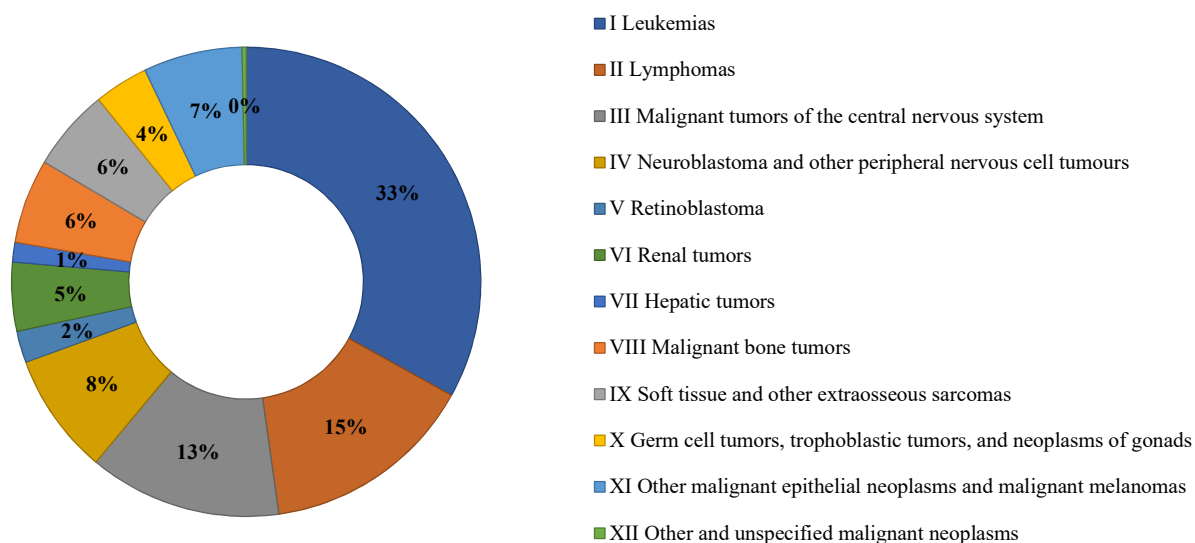


Grafico 4. Distribuzione dei tumori maligni dei bambini campani per classe ICCC-3 (%).

Analizzando l'incidenza oncologica nei bambini campani in relazione alle fasce di età (Grafico 5) sono stati osservati i più alti tassi di tumori maligni, pari a 254 casi per milione, nel primo anno di vita. Rispetto al dato nazionale, in Campania l'incidenza in questa fascia di età è risultata più elevata nei maschi (Campania 265 casi per milione vs Italia 221 casi per milione) e più bassa nelle femmine (Campania 243 casi per milione vs Italia 265 casi per milione).

Il maggior contributo all'incidenza campana è stato attribuito ai tumori embrionali (Tabella 5), con incidenza pari a 230 casi per milione nei maschi e a 206 casi per milione nelle femmine.

I tumori più comunemente osservati sono stati i neuroblastomi, con un'incidenza di 93 casi per milione, ovvero il 51% di tutti i tumori maligni.

In questa fascia di età i tumori del sistema nervoso centrale hanno mostrato il picco di incidenza di 41 casi per milione e hanno contribuito al totale dei tumori maligni per il 29%, di cui il 56% imputabile ai soli tumori embrionali intracranici (medulloblastomi e tumori teratoidi-rabdoidi atipici).

Età (anni)	Maschi tasso	Femmine Tasso	M/F	% di tutti i tumors
0	230,4	205,9	1,2	75,9
1-4	92,4	96,2	1,0	40,4
5-9	47,8	51,4	1,0	32,5
10-14	49,8	39,2	1,3	22,4

Tabella 5. Tumori embrionali (classi ICCC-3: IIIa ependimomi; IIIc tumori embrionali intracranici e intraspinali; IIIe altri tumori intracranici e intraspinali specificati; IVa neuroblastoma e ganglioneuroblastoma; IVb altri tumori del PNS; V retinoblastomi; VIa Tumori di Wilms; VIIa epatoblastoma; VIIIc sarcomi di Ewing; IXa rhabdomyosarcoma; IXd altri sarcomi dei tessuti molli specificati; Tumori a cellule germinali Xa, Xb e Xc)³⁹: tassi di incidenza per milione, rapporti maschi/femmine e % di tutti i tumori ICCC-3, nel periodo 2008-2014, per sesso ed età.

Tra l'età di uno e quattro anni, il tasso di incidenza è risultato essere sostenuto, invece, dall'insorgenza di leucemie (43% delle diagnosi di tumori maligni) che in questo gruppo hanno il mostrato loro picco. In particolare, le leucemie linfoblastiche acute, ovvero il 90% di tutte le leucemie registrate in questa fascia di età, hanno manifestato un'elevata incidenza, con un tasso età specifico di 80 casi per milione. I tumori del sistema nervoso centrale si sono rivelati essere la seconda classe diagnostica in termini di frequenza (14%) con un tasso di 29 casi per milione, di cui il 33% è risultato costituito dai tumori embrionali intracranici ed intraspinali, il 25% da ependimomi e il 15% da astrocitomi.

Nella classe di età di 5-9 anni è stata osservata la più bassa incidenza oncologica dell'intera popolazione pediatrica 0-14 anni, con un tasso età-specifico di 121 casi per milione, 138 nei maschi e 103 nelle femmine, inferiori anche ai tassi di incidenza osservati nel pool Italia (146 casi per milione nei maschi e 115 nelle femmine). Tra le leucemie, che sono risultate essere i tumori con la diagnosi più frequente (30%) e con un tasso di 45 casi per milione, è stato riscontrato in proporzione un aumento dei casi di leucemia mieloide acuta (15%). I linfomi sono stati identificati come il secondo gruppo diagnostico in termini di frequenza (13%), con un tasso pari a 20 casi per milione dovuto per la maggior parte all'elevata incidenza di linfomi non-Hodgkin (compresi i linfomi di Burkitt) in questo gruppo di età.

Tra i 10 e i 14 anni il tasso di incidenza è risultato pari a 172 casi per milione, 184 nei maschi e 159 nelle femmine, valori molto simili a quelli osservati in Italia (184 casi per milione nei maschi e 151 nelle femmine). Le leucemie sono state confermate essere la principale causa di tumori, con un tasso di 45 casi per milione, seguito da linfomi (42 casi per milione). Dall'età di 10 anni sono state osservate diagnosi di carcinoma e altre neoplasie epiteliali maligne (27 casi per milione), di cui circa il 65% attribuibile all'incidenza di tumori della tiroide.

I tassi registrati per la Campania sono risultati essere grosso modo in linea con quelli benchmark.

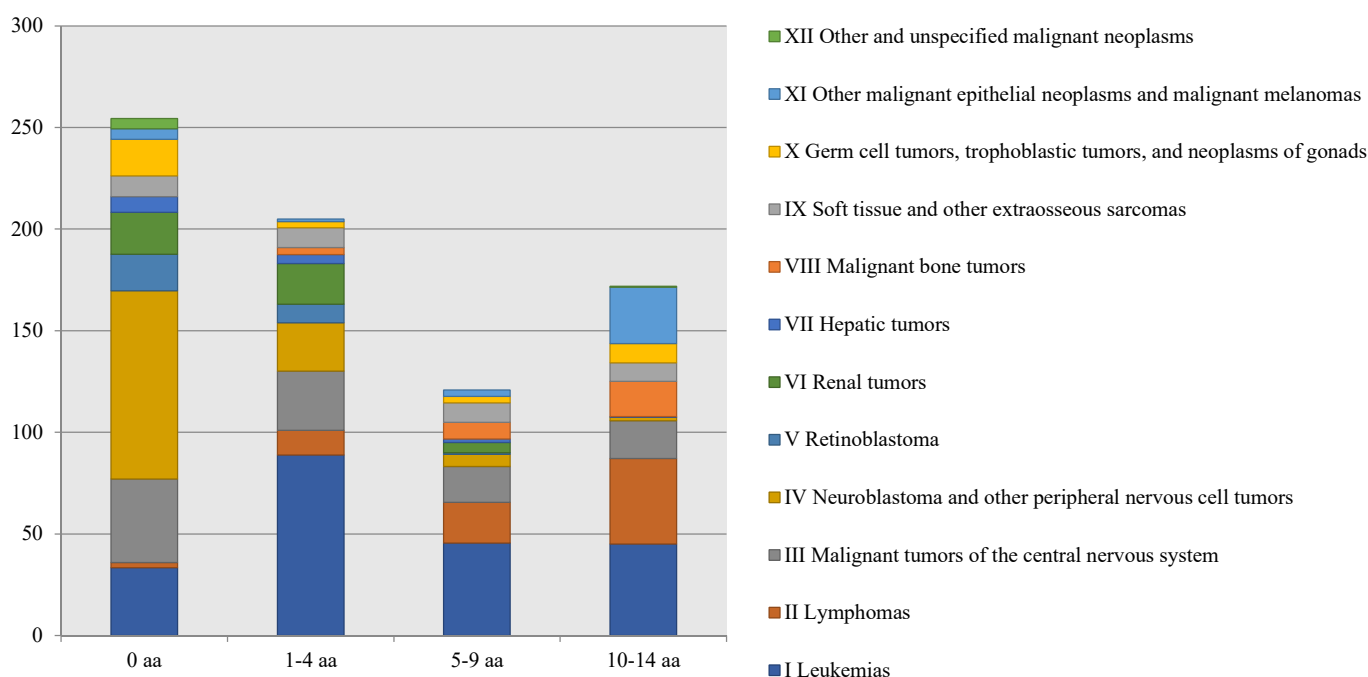


Grafico 5. Tassi età specifici dei tumori maligni dei bambini campani per classe ICCC-3.

ICCC-3	TOTALE								MASCHI								FEMMINE							
	0 aa		1-4 aa		5-9 aa		10-14 aa		0 aa		1-4 aa		5-9 aa		10-14 aa		0 aa		1-4 aa		5-9 aa		10-14 aa	
	n.	rate	n.	rate	n.	rate	n.	rate	n.	rate	n.	rate	n.	rate	n.	rate	n.	rate	n.	rate	n.	rate	n.	rate
<u>I Leukemias</u>	13	33,4	146	88,8	100	45,5	104	45,1	7	35,1	80	94,8	60	53,1	59	49,8	6,0	31,7	66,0	82,5	40,0	37,4	45,0	40,1
Ia Lymphoid leukemia	7	18	131	79,7	79	35,9	56	24,3	4	20	73	86,5	43	38,1	35	29,5	3,0	15,8	58,0	72,5	36,0	33,6	21,0	18,7
Ib Acute myeloid leukemia	3	7,7	11	6,7	15	6,8	34	14,7	1	5	4	4,7	12	10,6	16	13,5	2,0	10,6	7,0	8,7	3,0	2,8	18,0	16,0
<u>II Lymphomas</u>	1	2,6	20	12,2	44	20	97	42	1	5	13	15,4	31	27,4	58	49			7,0	8,7	13,0	12,2	39,0	34,7
IIa Hodgkin lymphoma			6	3,6	16	7,3	65	28,2			4	4,7	11	9,7	35	29,5			2,0	2,5	5,0	4,7	30,0	26,7
IIb-IIc Non-Hodgkin lymphoma	1	2,6	9	5,5	27	12,3	32	13,9	1	5	7	8,3	19	16,8	23	19,4			2,0	2,5	8,0	7,5	9,0	8,0
<u>III All tumors of the central nervous system</u>	29	74,5	95	57,8	108	49,1	106	45,9	14	70,1	48	56,9	51	45,1	54	45,6	15,0	79,2	47,0	58,7	57,0	53,3	52,0	46,3
<u>III Malignant tumors of the central nervous system</u>	16	41,1	48	29,2	39	17,7	43	18,6	7	35,1	25	29,6	22	19,5	23	19,4	9,0	47,5	23,0	28,7	17,0	15,9	20,0	17,8
IIIc Intracranial and intraspinal embryonal tumor	9	23,1	16	9,7	16	7,3	15	6,5	4	20	9	10,7	9	8	8	6,8	5,0	26,4	7,0	8,7	7,0	6,5	7,0	6,2
<u>IV Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumors</u>	36	92,5	39	23,7	13	5,9	4	1,7	22	110	19	22,5	9	8	2	1,7	14,0	73,9	20,0	25,0	4,0	3,7	2,0	1,8
<u>V Retinoblastoma</u>	7	18	15	9,1	2	0,9			1	5	11	13					6,0	31,7	4,0	5,0	2,0	1,9		
<u>VI Renal tumors</u>	8	20,6	33	20,1	11	5			5	25	12	14,2	6	5,3			3,0	15,8	21,0	26,2	5,0	4,7		
<u>VII Hepatic tumors</u>	3	7,7	7	4,3	4	1,8	1	0,4	2	10	5	5,9	3	2,7	1	0,8	1,0	5,3	2,0	2,5	1,0	0,9		
<u>VIII Malignant bone tumors</u>			6	3,6	18	8,2	40	17,3	0		3	3,6	9	8	22	18,6			3,0	3,7	9,0	8,4	18,0	16,0
VIIIa Osteosarcoma					5	2,3	19	8,2					3	2,7	8	6,8					2,0	1,9	11,0	9,8
VIIIc Ewing tumor and related sarcomas of the bone			5	3	13	5,9	19	8,2			3	3,6	6	5,3	12	10,1			2,0	2,5	7,0	6,5	7,0	6,2
<u>IX Soft tissue and other extraosseous sarcomas</u>	4	10,3	16	9,7	21	9,5	21	9,1	3	15	6	7,1	11	9,7	13	11	1,0	5,3	10,0	12,5	10,0	9,3	8,0	7,1
IXa Rhabdomyosarcoma			11	6,7	12	5,5	4	1,7			5	5,9	7	6,2	2	1,7			6,0	7,5	5,0	4,7	2,0	1,8
<u>X Germ cell tumors, trophoblastic tumors, and neoplasms of gonads</u>	7	18	5	3	7	3,2	22	9,5	4	20	3	3,6	1	0,9	12	10,1	3,0	15,8	2,0	2,5	6,0	5,6	10,0	8,9
<u>XI Other malignant epithelial neoplasms and malignant melanoma</u>	2	5,1	2	1,2	7	3,2	64	27,7					4	3,5	27	22,8	2,0	10,6	2,0	2,5	3,0	2,8	37,0	32,9
XIb Thyroid carcinoma					1	0,5	42	18,2							18	15,2					1,0	0,9	24,0	21,4
<u>XII Other and unspecified malignant neoplasms</u>	2	5,1					1	0,4	1	5					1	0,8	1,0	5,3						
Total ICCC-coded cancers	112	288	384	234	335	152	460	199	60	301	200	237	185	164	249	210	52,0	274,6	184,0	229,9	150,0	140,2	211,0	187,9
Total malignant cancers	99	255	337	205	266	121	397	172	53	266	177	210	156	138	218	184	46,0	242,9	160,0	199,9	110,0	102,8	179,0	159,4

Tabella 6. Tassi età specifici dei tumori per classi ICCC-3 e per fasce di età nella popolazione generale, nei maschi e nelle femmine.

Di seguito sono state analizzate nel dettaglio le classi diagnostiche di maggiore interesse, quali:

a) Leucemie

Le leucemie sono risultate essere le neoplasie più comuni nei bambini, con un ASR di 55 casi per milione. E' stata riscontrata un'incidenza maggiore nei maschi (ASR 61 casi per milione) che nelle femmine (ASR 49 casi per milione), con un rapporto maschi/femmine di 1,2 (Tabella 4).

La diagnosi di leucemia più frequentemente rilevata è stata quella di leucemia linfoide (76% della casistica), con un picco di incidenza nella classe di età 1-4 anni. A seguire è stata identificata come seconda diagnosi più frequente la leucemia mieloide acuta (17% della casistica), che ha presentato un'incidenza crescente con l'età, raggiungendo il picco nell'ultima fascia 10-14 anni (Grafico 6).

Le altre diagnosi della I classe ICCC-3 (disturbi mieloproliferativi cronici, sindromi mielodisplastiche e altre sindromi mieloproliferative) sono risultate essere meno rappresentate, raggiungendo il 7% della casistica.

b) Linfomi

I linfomi hanno mostrato un ASR di 24 casi per milione. In particolare, nei bambini è stato riscontrato un tasso (ASR pari a 30 casi per milione) più alto che nelle bambine (ASR pari a 18 casi per milione), con un rapporto maschi/femmine di 1,7 (Tabella 4). E' stato rilevato un

progressivo aumento dell'incidenza man mano che aumenta l'età, passando da 1 caso per milione del primo anno fino a 97 casi per milione della fascia 10-14 anni.

La casistica relativa ai linfomi è risultata essere rappresentata per il 54% dai linfomi di Hodgkin e per il 42,5% dai linfomi non Hodgkin (incluso il linfoma di Burkitt). Entrambi i sottogruppi diagnostici ICC-3 hanno presentato un picco di incidenza nella classe di età 5-9 anni (Grafico 7).

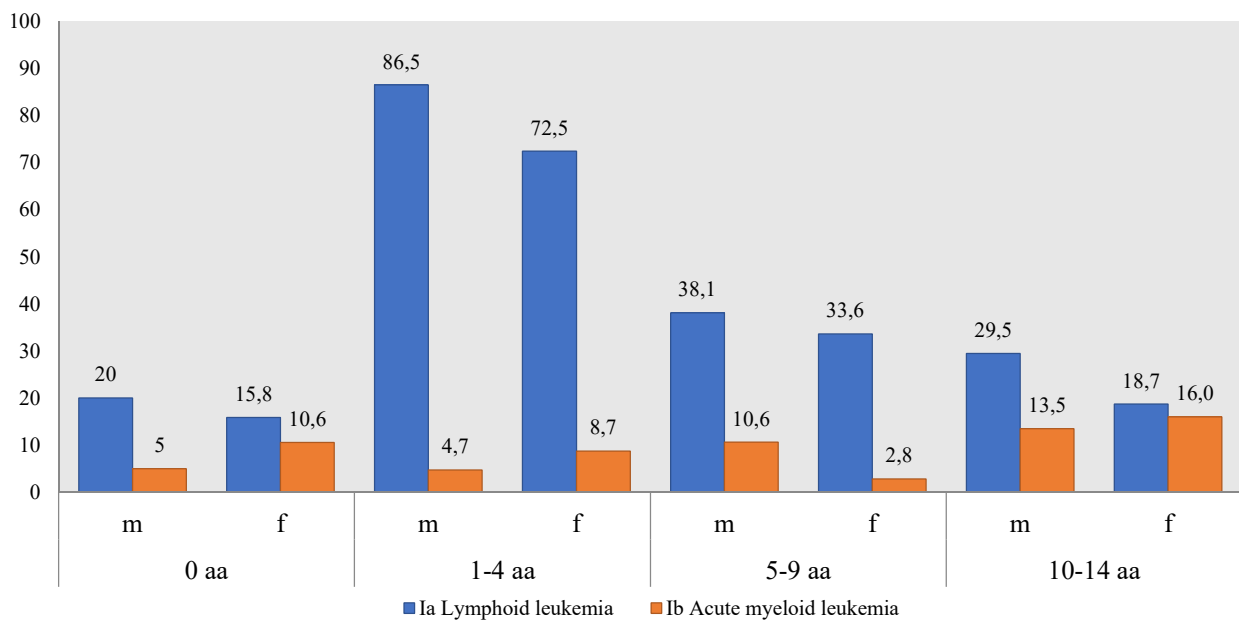


Grafico 6. Tassi età specifici delle leucemie (sottoclassi Ia e Ib secondo ICC-3) più frequenti nei bambini campani per genere.

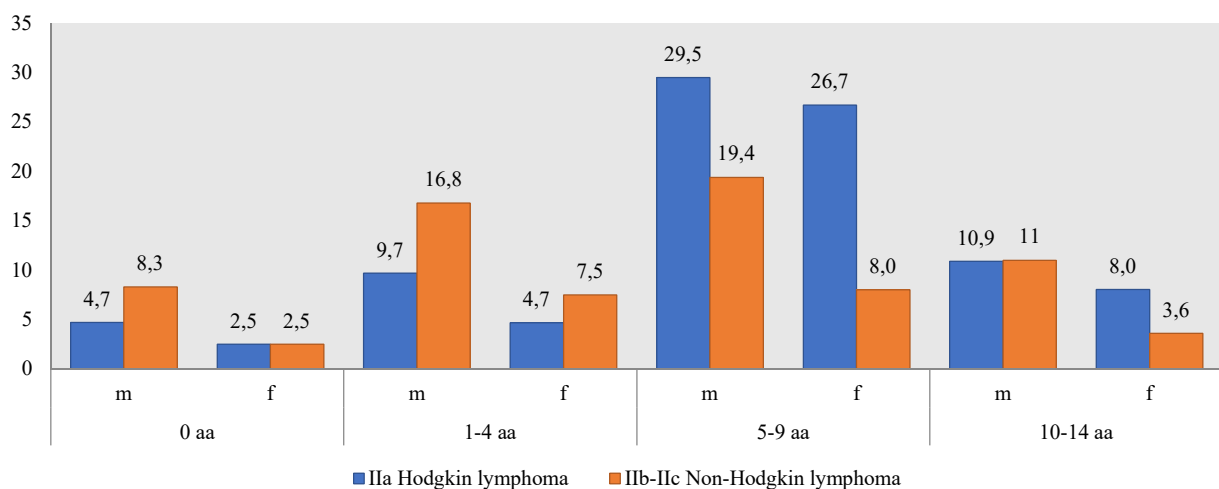


Grafico 7. Tassi età specifici dei linfomi (sottoclassi IIa e IIb-IIc secondo ICC-3) più frequenti nei bambini campani per genere.

c) Tumori del sistema nervoso centrale

L'ASR delle neoplasie maligne del sistema nervoso centrale è risultato pari a 22 casi per milione, con un picco di incidenza durante il primo anno di vita e un rapporto maschi/femmine di 1,1 (Tabella 4) (Grafico 8).

I tumori embrionali del sistema nervoso centrale si sono confermati come tumori più frequenti tra quelli maligni del sistema nervoso centrale (56% dei tumori maligni del sistema nervoso centrale nel primo anno di vita, 33% tra 1-4 anni, 31% tra 5-9 anni e 35% tra 10-14 anni), seguiti da gliomi (18%), ependimomi (16%) e astrocitomi (15%).

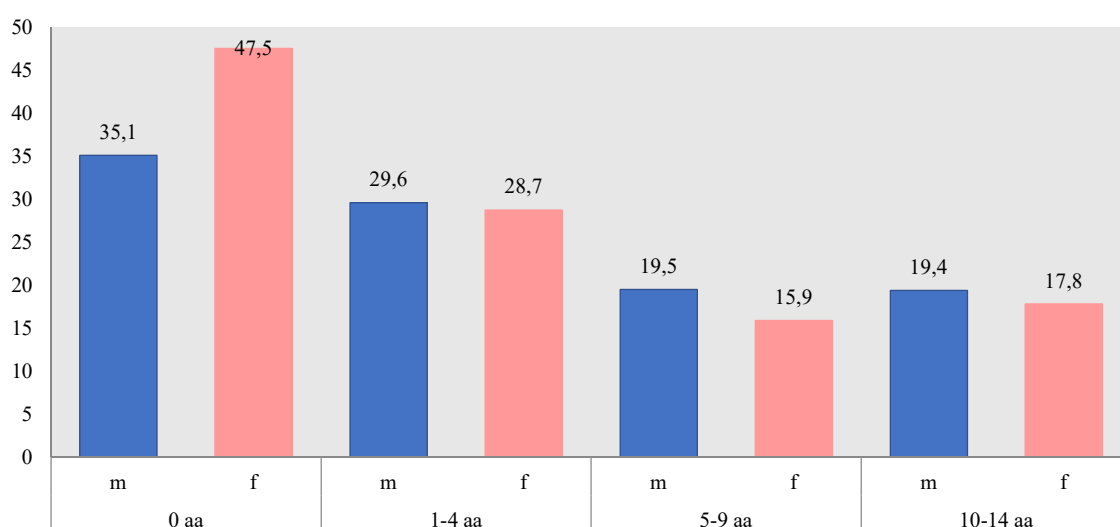


Grafico 8. Tassi età specifici dei tumori del sistema nervoso centrale più frequenti nei bambini campani per genere.

d) Tumori ossei

I tumori maligni dell'osso nei bambini hanno mostrato un ASR di circa 10 casi per milione, con un rapporto maschi/femmine di 1,1 (Tabella 4) e una tendenza a manifestarsi con l'aumentare dell'età: infatti, non sono stati riscontrati casi nel primo anno di vita, ma il loro numero è aumentato progressivamente nelle successive fasce di età (Grafico 9). Osteosarcomi e tumori di Ewing hanno raggiunto un picco di incidenza pari a 8 casi per milione tra i 10 e 14 anni di età. Il sarcoma di Ewing si è rivelato essere la morfologia di tumore osseo maligno più frequente (58% della casistica), con un ASR di 6 casi per milione.

e) Tumori renali

I tumori renali hanno mostrato un ASR di 8 casi per milione nei bambini e un rapporto maschi/femmine di 0,8 (Tabella 4). Il 98% delle diagnosi è rappresentato da nefroblastomi,

che hanno il loro maggiore impatto nel primo anno di vita (21 casi per milione).

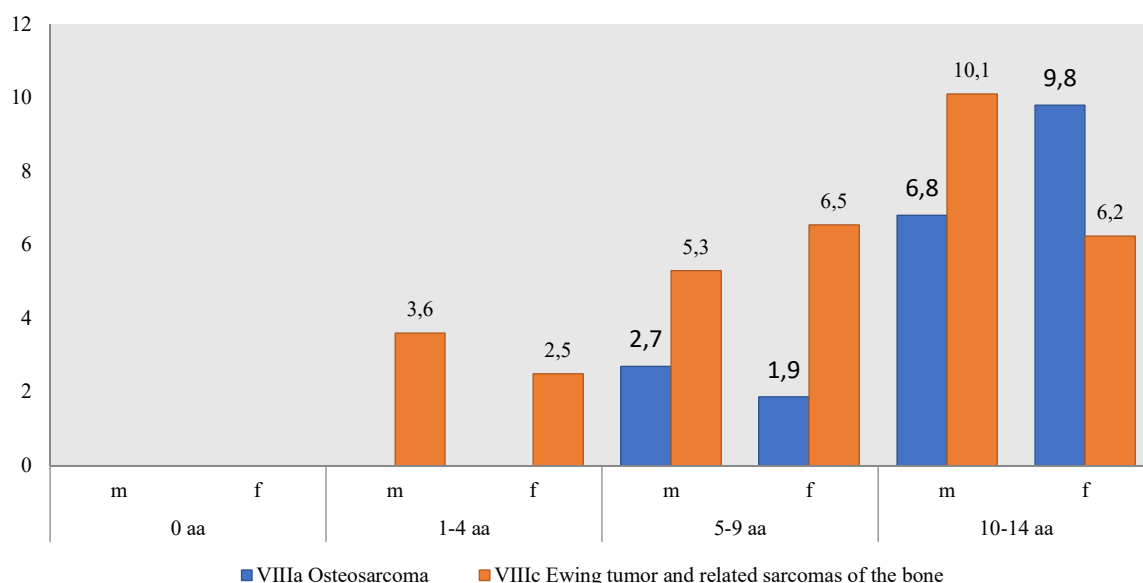


Grafico 9. Tassi età specifici dei tumori maligni dell'osso (sottoclassi VIIIa e VIIIc secondo ICC-3) più frequenti nei bambini campani per genere.

f) Tumori a cellule germinali

Il 4% di tutte le neoplasie maligne nei bambini è risultato essere rappresentato dai tumori a cellule germinali, con un tasso di incidenza standardizzato pari a 6 casi per milione ed un rapporto maschi/femmine di 0,9 (Tabella 4). Il più alto valore di incidenza è stato osservato nel primo anno di vita (18 casi per milione) (Tabella 6).

I tumori delle gonadi (sottoclasse Xc) sono stati più frequentemente rilevati nei bambini (39% di tutti i tumori a cellule germinali).

g) Tumori epiteliali maligni e melanomi

I tumori epiteliali, tipici dell'età adulta, sono molto più rari nei bambini e, infatti, hanno mostrato un tasso di incidenza standardizzato pari a 11 casi per milione, più alto nelle femmine (ASR pari a 14 casi per milione) rispetto ai maschi (ASR pari a 9 casi per milione), con un rapporto maschi/femmine di 0,7 (Tabella 4). Il 57% di tali tumori è rappresentato da carcinomi tiroidei, con un ASR di 6 casi per milione nella popolazione generale, 5 casi per milione nei maschi e 8 casi per milione nelle femmine, e con un rapporto maschi/femmine sempre di 0,7.

Incidenza: analisi dei SIR

Rispetto al dato nazionale e a quello del Sud Italia con le Isole (Tabelle 7 e 8), nella popolazione pediatrica campana non sono stati riscontrati eccessi di incidenza per tutti i tumori maligni, come dimostrano i SIR dal valore di 1; e anche quando sono stati considerati i tumori non maligni del sistema nervoso centrale il dato non ha subito variazioni significative.

ICCC-3	SIR con pool Italia								
	Total			Male			Female		
	SIR	IC 95%		SIR	IC 95%		SIR	IC 95%	
I Leukemias	0,99	0,89	1,09	1,01	0,88	1,16	0,96	0,81	1,12
II Lymphomas	1,06	0,90	1,24	1,03	0,84	1,24	1,12	0,86	1,45
III All tumours of the central nervous system	1,13	1,01	1,25	1,00	0,86	1,17	1,28	1,09	1,49
III Malignant tumours of the central nervous system	0,94	0,79	1,10	0,86	0,68	1,08	1,04	0,81	1,31
IV Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumours	1,05	0,85	1,29	1,20	0,90	1,58	0,91	0,65	1,24
V Retinoblastoma	1,02	0,65	1,52	1,30	0,67	2,27	0,84	0,43	1,47
VI Renal tumours	1,12	0,83	1,46	1,10	0,70	1,66	1,13	0,75	1,62
VII Hepatic tumours	0,92	0,52	1,52	1,02	0,51	1,82	0,74	0,20	1,89
VIII Malignant bone tumours	1,18	0,91	1,51	1,10	0,76	1,54	1,29	0,87	1,84
IX Soft tissue and other extraosseous sarcomas	1,07	0,82	1,37	1,03	0,71	1,44	1,13	0,76	1,62
X Germ cell tumors, trophoblastic tumors, and neoplasms of gonads	1,40	1,01	1,90	1,39	0,85	2,14	1,42	0,88	2,17
XI Other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas	1,31	1,03	1,65	1,30	0,88	1,84	1,32	0,96	1,78
XII Other and unspecified malignant neoplasms	0,14	0,03	0,40	0,15	0,02	0,55	0,11	0,00	0,63
Total ICCC-coded cancers	1,03	0,97	1,09	1,01	0,93	1,08	1,06	0,97	1,15
Total malignant cancers	1,00	0,94	1,06	0,99	0,91	1,07	1,00	0,91	1,09

Tabella 7. Rapporti standardizzati di incidenza (SIR) con IC al 95% per genere e classe diagnostica (ICCC-3). Regione Campania, periodo 2008-2014. Popolazione standard: Italia (registri generali del cancro AIRTUM).

ICCC-3	SIR pool Sud Italia								
	Total			Male			Female		
	SIR	IC 95%		SIR	IC 95%		SIR	IC 95%	
I Leukemias	0,97	0,87	1,08	1,03	0,89	1,18	0,90	0,77	1,06
II Lymphomas	1,15	0,98	1,34	1,20	0,98	1,46	1,07	0,81	1,38
III All tumours of the central nervous system	1,21	1,09	1,35	1,07	0,91	1,24	1,39	1,19	1,62
III Malignant tumours of the central nervous system	0,89	0,75	1,05	0,82	0,65	1,03	0,98	0,76	1,24
IV Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumours	1,15	0,92	1,40	1,37	1,03	1,80	0,94	0,67	1,28
V Retinoblastoma	0,95	0,61	1,42	1,03	0,53	1,80	0,89	0,46	1,55
VI Renal tumours	1,10	0,82	1,44	1,16	0,74	1,75	1,05	0,70	1,51
VII Hepatic tumours	1,02	0,57	1,68	0,93	0,46	1,66	1,39	0,38	3,57
VIII Malignant bone tumours	1,13	0,87	1,45	1,16	0,81	1,62	1,10	0,74	1,57
IX Soft tissue and other extraosseous sarcomas	1,02	0,78	1,31	1,03	0,71	1,45	1,01	0,67	1,44
X Germ cell tumors, trophoblastic tumors, and neoplasms of gonads	1,73	1,24	2,34	1,44	0,88	2,23	2,12	1,31	3,24
XI Other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas	1,26	0,99	1,58	1,39	0,94	1,97	1,18	0,86	1,58
XII Other and unspecified malignant neoplasms	0,11	0,02	0,33	0,12	0,01	0,43	0,10	0,00	0,56
Total ICCC-coded cancers	1,05	0,99	1,11	1,06	0,98	1,14	1,04	0,96	1,13
Total malignant cancers	0,99	0,94	1,05	1,02	0,94	1,11	0,96	0,88	1,05

Tabella 8. Rapporti standardizzati di incidenza (SIR) con IC al 95% per genere e classe diagnostica (ICCC-3). Regione Campania, periodo 2008-2014. Popolazione standard: Sud-Italia e Isole (registri generali del cancro AIRTUM).

Analizzando l'incidenza dei tumori maligni in relazione alle classi ICCC-3, in Campania è stato rilevato un eccesso di incidenza, sia rispetto all'Italia che al solo Sud con le Isole, per i tumori di classe X (tumori a cellule germinali) e classe XI (tumori epiteliali maligni e melanomi), e un difetto di incidenza per la classe XII (altri e non specificati tumori maligni).

Nell'analisi di genere, e quindi della concordanza del dato nei due sessi, solo il riscontro di un minore rischio correlato ai tumori di classe XII è stato confermato. Comunque, questo dato, piuttosto che indicare un significato epidemiologico, può essere il risultato dell'accuratezza della registrazione.

Per la classe X l'eccesso di incidenza è stato rilevato solo nelle bambine per il pool Sud.

Prendendo in considerazione tutti i tumori, quindi anche quelli non maligni, è stato evidenziato nella popolazione generale campana un'incidenza di neoplasie di III classe (tutti i tumori del sistema nervoso centrale, maligni e non) maggiore sia di quella del pool Italia che del pool Sud e Isole. Questo dato ha trovato conferma anche nel SIR del sesso femminile.

Rispetto al dato regionale, scendendo nel dettaglio territoriale di ASL, è stato riscontrato un SIR molto basso per Benevento (0,73 con IC 95% 0,5;1,0), mentre all'ASL di Caserta è stato attribuito il più alto valore di incidenza della regione (1,10 con IC 95% 0,9;1,2), seguito da quello delle ASL di Salerno, Napoli (Napoli 3 Sud, Napoli 2 Nord e Napoli 1 Centro) e Avellino (Grafico 10). Tuttavia, in nessun caso sono state riscontrate differenze statisticamente significative, eccezion fatta per l'ASL di Benevento, dove è stato identificato un più basso rischio di ammalarsi di tutti i tumori del sistema nervoso centrale, maligni e non maligni (SIR 0,36 con IC 95% 0,12;0,84), e di tutti i tumori codificati in ICCC-3 (SIR 0,64 con IC 95% 0,44;0,89) (Tabella 9).

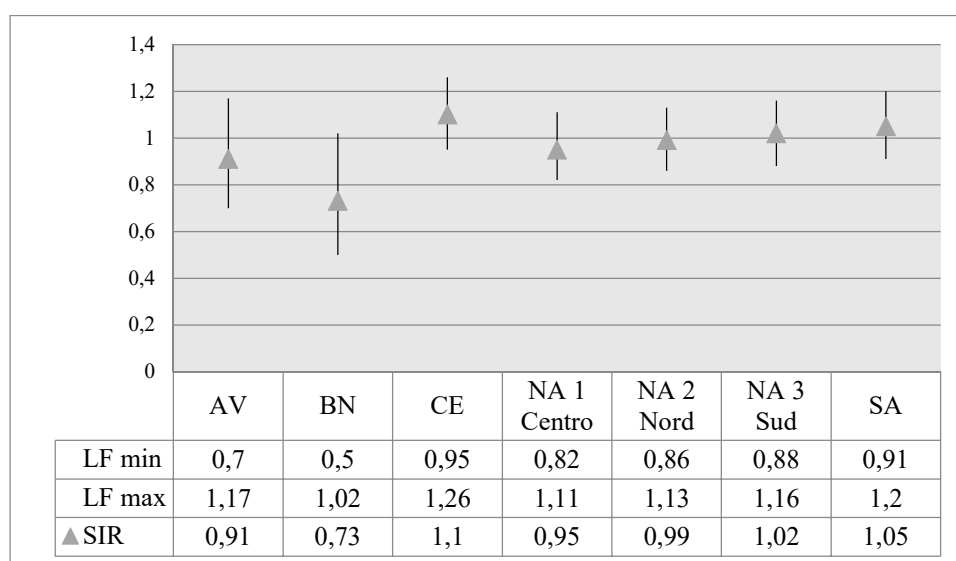


Grafico 10. Rapporti standardizzati di incidenza (SIR) con IC al 95% per genere e classe diagnostica (ICCC-3). ASL campane, periodo 2008-2014. Popolazione standard: Regione Campania (RTIC).

ICCC-3	SIR ASL														
	Avellino			Benevento			Caserta			Napoli 1 Centro			Napoli 2 Nord		
	SIR	IC 95%		SIR	IC 95%		SIR	IC 95%		SIR	IC 95%		SIR	IC 95%	
I Leukemias	0,70	0,40	1,14	0,54	0,23	1,06	1,05	0,81	1,35	1,14	0,89	1,45	1,00	0,78	1,25
II Lymphomas	0,87	0,40	1,66	0,29	0,04	1,06	1,37	0,96	1,90	0,94	0,61	1,39	0,94	0,64	1,34
III All tumors of the central nervous system	1,08	0,69	1,63	0,36	0,12	0,84	1,26	0,98	1,59	0,99	0,75	1,29	0,91	0,70	1,17
III Malignant tumors of the central nervous system	1,53	0,84	2,57	0,67	0,18	1,70	1,10	0,72	1,61	0,67	0,38	1,09	1,10	0,76	1,55
IV Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumors	1,23	0,50	2,54	1,34	0,44	3,14	1,40	0,87	2,14	0,73	0,37	1,31	1,05	0,64	1,63
V Retinoblastoma	1,35	0,16	4,89	0,00	0,00	3,83	0,77	0,16	2,24	0,76	0,16	2,23	1,01	0,33	2,35
VI Renal tumors	0,93	0,19	2,73	1,43	0,29	4,18	0,94	0,41	1,86	1,17	0,56	2,16	0,56	0,21	1,22
VII Hepatic tumors	1,08	0,03	6,00	1,64	0,04	9,16	1,64	0,45	4,19	1,63	0,44	4,17	0,65	0,08	2,34
VIII Malignant bone tumors	0,74	0,15	2,15	0,37	0,01	2,07	0,77	0,33	1,52	0,86	0,39	1,63	1,08	0,59	1,81
IX Soft tissue and other extraosseous sarcomas	0,77	0,16	2,25	2,34	0,86	5,10	1,09	0,55	1,95	0,89	0,40	1,68	0,95	0,49	1,65
X Germ cell tumors, trophoblastic tumors, and neoplasms of gonads	0,00	0,00	1,42	1,17	0,14	4,23	1,05	0,42	2,17	0,74	0,24	1,74	0,84	0,34	1,73
XI Other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas	1,04	0,34	2,42	0,31	0,01	1,74	0,74	0,34	1,41	0,98	0,50	1,70	1,19	0,70	1,87
XII Other and unspecified malignant neoplasms	0,00	0,00	19,72	0,00	0,00	30,03	2,05	0,05	11,44	0,00	0,00	7,56	0,00	0,00	5,99
Total ICCC-coded cancers	0,89	0,69	1,12	0,64	0,44	0,89	1,14	1,00	1,29	1,00	0,87	1,14	0,96	0,84	1,08
Total malignant cancers	0,91	0,70	1,17	0,73	0,50	1,02	1,10	0,95	1,26	0,95	0,82	1,11	0,99	0,86	1,13

Tabella 9. Rapporti standardizzati di incidenza (SIR) con IC al 95% per genere e classe diagnostica (ICCC-3). ASL campane, periodo 2008-2014. Popolazione standard: Regione Campania (RTIC).

4.5 Discussione

Il RTIC, in qualità di strumento del Servizio Sanitario Regionale pubblico, che è volto a rispondere ai bisogni espressi dalla popolazione, ha il compito, principalmente attraverso l'implementazione di un sistema di registrazione basato su regole riconosciute dalla comunità scientifica, di fornire e diffondere stime affidabili e comparabili e, in secondo luogo, di svolgere studi analitici mirati.

La Campania, con una popolazione al di sotto dei 20 anni che ammonta a circa 1,25 milioni di abitanti, rappresenta l'11% dei bambini e degli adolescenti italiani. L'attività del RTIC contribuisce, quindi, in modo significativo ad aumentare la copertura nazionale della registrazione della fascia di età tra 0 e 19 anni. Ciò è ancora più importante considerando che i tumori infantili sono malattie rare e che i loro bassi numeri pongono difficoltà in termini epidemiologici nell'interpretazione dei modelli di incidenza, mortalità e sopravvivenza e nella ricerca eziologica. La bassa frequenza del cancro infantile, inoltre, aumenta l'importanza dell'accuratezza e della completezza nella registrazione del cancro, al fine di evitare errori che possono comportare una significativa distorsione nella produzione di stime.

Gli indicatori di qualità convenzionali dei Registri Tumori hanno mostrato buoni livelli di accuratezza nelle diagnosi registrate da RTIC. La proporzione della verifica microscopica, istologica o citologica, è risultata addirittura superiore a quella dei Registri generali di popolazione italiani. Ciò può essere attribuito in parte allo stretto rapporto che il RTIC, situato nel più importante centro oncologico pediatrico regionale, quale l'AORN "Santobono-Pausilipon", riesce ad intessere con strutture pediatriche oncologiche ed ematologiche regionali ed extra-regionali, ma anche

all'accesso che riesce ad ottenere a flussi di informazione particolarmente rilevanti per la definizione diagnostica delle tipiche neoplasie dell'infanzia (più facilmente ottenibili in un registro indirizzato specificamente al cancro infantile), comprese le relazioni di esami medici di laboratori interni a reparti onco-ematologici pediatrici e le indagini biomolecolari e genetiche. Il reperimento di tali informazioni è sempre più necessario per un registro specializzato, soprattutto considerando che l'espansione delle conoscenze sulla biologia dei tumori ha portato al recente sviluppo di marcatori diagnostici e prognostici molecolari, modificando in alcuni casi le scelte cliniche. Un chiaro esempio, che influisce anche sull'accuratezza della registrazione diagnostica, è rappresentato dalle neoplasie ematologiche e dall'aggiornamento, da parte della IARC, della classificazione dei tumori del sistema nervoso centrale, tra i più frequenti nell'infanzia, che per la prima volta ha introdotto nuove entità tumorali definite da caratteristiche molecolari⁴⁰.

Un rischio per i registri di nuova costituzione da non sottovalutare è rappresentato dalla sovrastima dei tassi di incidenza che può essere causata dall'inclusione nella propria casistica di diagnosi precedenti al periodo di studio. L'archivio dei casi prevalenti, generato da flussi di informazioni da otto anni precedenti il periodo di incidenza, consente al RTIC di essere ragionevolmente protetto da errori rilevanti di sovrannotifica. Inoltre, la registrazione del primo anno dopo il periodo di incidenza considerato protegge verosimilmente da eventuali difetti nella completezza delle diagnosi registrate dal RTIC.

Il presente lavoro ha rilevato un'incidenza di tumori maligni nei bambini campani pari a 168 casi per milione, valore simile a quello osservato in Italia e nel Sud Italia (SIR 1,0 con IC 95% 0,99;1,1). Questa somiglianza è in accordo con le prove già descritte in letteratura relative alle variazioni geografiche, che sono meno marcate per i tumori infantili rispetto ai tumori degli adulti³³. La più alta incidenza oncologica è stata osservata durante il primo anno di vita, quando sono risultati essere più frequenti i tumori embrionali; la più bassa, invece, nella fascia di età 5-9 anni, in cui sono stati osservati alti tassi di leucemie.

Le leucemie, soprattutto quelle linfoidi, sono state identificate come la classe diagnostica a più alta incidenza in tutte le fasce d'età, escludendo il primo anno di vita, in linea con quanto registrato a livello nazionale (pool Italia e Sud Italia con le Isole), con un picco nella seconda fascia di età (1-4 anni). A seguire sono stati riscontrati i linfomi (soprattutto linfomi di Hodgkin), più frequenti tra i 5 e i 9 anni di età, e i tumori maligni del sistema nervoso centrale (ependimomi, astrocitomi, gliomi e tumori embrionali del sistema nervoso centrale), più frequenti nel primo anno di vita.

In Campania, sia rispetto all'Italia che al solo Sud con le Isole, nella popolazione pediatrica generale (maschile e femminile) è stato rilevato un eccesso di rischio di ammalarsi di tumori appartenenti alle classi III (tutti i tumori del sistema nervoso centrale, maligni e non), X (tumori a

cellule germinali) e XI (tumori epiteliali maligni e melanomi).

Probabilmente il dato di incidenza riscontrato per la classe III, che include sia tumori maligni che non maligni del sistema nervoso centrale, potrebbe essere stato influenzato dalle differenze di registrazione esistenti tra registri di popolazione generali e specializzati per quanto riguarda specialmente i tumori non maligni. L'eccesso di incidenza per tutti i tumori del sistema nervoso centrale è attribuibile, infatti, alla quota dei tumori non maligni, poiché per i tassi di incidenza non sono stati rilevati scostamenti rispetto ai benchmark di riferimento.

Merita ulteriore approfondimento anche il riscontro di un eccesso di incidenza per le classi X e XI: il rischio di ammalarsi di tumori a cellule germinali e di tumori epiteliali maligni e melanomi è risultato essere superiore rispettivamente del 40% e 30% a quello nazionale e del 70% e 30% a quello della popolazione di Sud e Isole. Inoltre, va detto che, nonostante il mancato raggiungimento della significatività statistica dei SIR per entrambi i sessi, si può ritenere comunque che vi sia concordanza del dato, poiché resta evidente che l'incidenza ha assunto valori più elevati sia nei maschi che nelle femmine.

Nell'ambito dell'undicesima classe diagnostica va anche evidenziato il riscontro di un'elevata frequenza di neoplasie della tiroide, che hanno raggiunto oltre il 50% dei tumori della classe. Per queste neoplasie è stata riconosciuta una tendenza in rapido aumento, specialmente nei paesi sviluppati^{33,41,42}; verosimilmente, l'introduzione di nuove tecniche diagnostiche, unitamente ad un aumento della sorveglianza clinica, ha portato negli ultimi decenni ad un aumento nel rilevamento anche di piccole lesioni asintomatiche con una prognosi favorevole⁴³.

Nel confronto con il pool nazionale e il pool Sud Italia e Isole è stato, invece, rilevato un SIR significativamente più basso di 1 nella popolazione pediatrica generale e di entrambi i sessi per i tumori della classe residuale XII. Nell'interpretazione di questo dato si potrebbe attribuire allo stesso un significato più che epidemiologico, di esito positivo nelle procedure di registrazione dei casi, poiché ne riflette un'elevata accuratezza diagnostica.

Tenendo presente che il basso numero di occorrenze può influenzare le stime per ASL, specialmente per le Aziende che insistono su territori meno popolosi, nessuna delle sette ASL campane ha mostrato un'incidenza di tumori maligni nei bambini significativamente diversa da quella registrata a livello regionale, fatta eccezione per l'ASL di Benevento in cui è stato evidenziato un rischio di ammalarsi di tutti i tumori codificati in ICCC-3 e di tutti i tumori del sistema nervoso centrale, maligni e non maligni, significativamente minore rispetto alle altre ASL della regione.

4.6 Conclusioni

Il RTIC è stato istituito nel 2012 e il presente studio ha mostrato le stime regionali dell'incidenza dei tumori nei bambini per il periodo 2008-2014.

I dati registrati hanno soddisfatto i requisiti di buona qualità, soprattutto relativamente all'accuratezza della diagnosi, che è l'elemento essenziale per un Registro specializzato.

I risultati ottenuti hanno messo in evidenza un fenomeno importante, ossia che l'incidenza oncologica nella popolazione pediatrica campana è apparsa in linea con le stime nazionali, anche se per alcuni aspetti peculiari della regione sarebbe stato opportuno un approfondimento attraverso studi di maggiore dettaglio.

Il lavoro esposto, attraverso lo studio dell'incidenza, ha contribuito ad enfatizzare l'importanza del ruolo del RTIC nella sorveglianza oncologica della popolazione, che si completa poi con l'analisi della mortalità e della sopravvivenza anche in relazione alle variazioni geografiche e temporali.

Il RTIC, inoltre, si è confermato essere per i tumori infantili uno strumento in grado di supportare specialisti pediatrici e oncologici nella pratica clinica e di assistere, sulla base di dati sulla popolazione, le scelte di pianificazione della sanità pubblica. Alla luce delle ben note problematiche relative alla Terra dei Fuochi, il contributo del RTIC può anche essere indirizzato verso diverse aree di ricerca eziologica ed epidemiologia ambientale, integrando i dati sui risultati, che assumono maggiore importanza se basati su dati di popolazione provenienti dai Registri Tumori, con misure di esposizione.

La scelta della Regione Campania di istituire la Rete Regionale di Registrazione Oncologica, unitamente all'incorporazione del RTIC all'interno della comunità scientifica regionale, pediatrica ed epidemiologica, sottolinea l'importanza del ruolo attribuito al Registro Tumori, prospettandone una lunga vita ed un sempre più ampio ventaglio di applicazioni.

Ringraziamenti

La realizzazione di questo studio è stata possibile grazie alla disponibilità e alla competenza di tutti i componenti del team del Registro Tumori Infantili dell'AORN “*Santobono-Pausilipon*”:

Speciali ringraziamenti vanno al Dott. Francesco Vetrano, Responsabile del Registro, e al Dott. Fabio Savoia per la loro preziosa guida.

BIBLIOGRAFIA

1. Clemmesen J. *Statistical studies in the aetiology of malignant neoplasms*. Vol. I-IV. Munksgaard Kobenhaven, 1965-1974.
2. Doll R. *Cohort studies: history of the method*. In: Morabia A (ed). *A history of epidemiologic methods and concepts*. Basel, Birkhauser Verlag 2004.
3. Graunt J. *Natural and political observations made upon the Bills of mortality*. 1662.
4. Farr W. *The mortality of cholera in England, 1848-49 and 17th Annual report*. In: Humphreys NA (ed). *Vital statistics. A memorial volume of selections from the reports and writings of William Farr*. London, Sanitary Institute of Great Britain 1885.
5. Snow J. *On the pathology and modes of communication of cholera*. London Medical Gazette 1849; 44: 745-52.
6. Fisher RA. *The design of experiments*. London, Oliver and Boyd 1937.
7. Hill AB. *Principles of medical statistics*. London, The Lancet 1937.
8. Blalock HM. *Causal inference in non-experimental research*. Chapell Hill, University of North Carolina Press 1964.
9. Cornfield J. *A method of estimating comparative rates from clinical data; applications to cancer of the lung, breast and cervix*. J Natl Cancer Inst 1951; 11: 1269-75.
10. Anonymous. *Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and paraaminosalicylic acid: a Medical Research Council investigation*. Br Med J 1950; 11: 1073-85.
11. Cochrane AL, Cox JG, Barman TF. *Pulmonary tuberculosis in the Rhondda Fach; an interim report of a survey of a mining community*. Br Med J 1952; 2: 843-53.
12. Doll R, Peto R. *Sources of bias in estimating trends in cancer mortality, incidence and curability. Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today*. Oxford University press 1981.
13. Terracini B, Zanetti R. *A short history of pathology registries, with emphasis on cancer registries*. In Morabia A (ed). *A history of epidemiologic methods and concepts*. Basel, Birkhauser Verlag 2004.
14. Parkin DM. *The evolution of the population-based cancer registries*. Nat Rev Cancer 2006; 6(8): 603-12.
15. <http://seer.cancer.gov>. (ultimo accesso: 20/09/2018)
16. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Storm H (eds). *Cancer incidence in five continents*.

- Vol. I-VIII. Lyon: IARC CancerBase n. 7, 2005.
17. Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T, Estive J (eds). *Survival of cancer patients in Europe. The EURO CARE study*. Lyon, IARC 1995.
 18. Micheli A et al. *Cancer prevalence in European registry areas*. Ann Oncol 2002; 13: 840-65.
 19. Crosignani P et al. *The Italian surveillance system for occupational cancer cases: characteristics, initial results, and future prospects*. Am J Ind Med 2006; 49: 791-98.
 20. Andersen A et al. *Work-related cancer in the Nordic countries*. Scand J Work Environ Health 1999; 25 (suppl 2): 1-116.
 21. AIRTUM. *Manuale di Tecniche di Registrazione dei Tumori*, 2007.
 22. . <http://demo.istat.it/> (ultimo accesso: 12/07/2018)
 23. Senior, K.; Mazza, A. *Italian "Triangle of death" linked to waste crisis*. Lancet Oncol. 2004, 5, 525–527.
 24. Kaatsch P. *Epidemiology of childhood cancer*. Cancer Treat Rev 2010; 36(4): 277-85.
 25. WHO. Global Plan of Action for Children's Health and the Environment. Disponibile on-line su: <<http://www.who.int/ceh/en/>> (ultimo accesso: 19/07/2018)
 26. Iavarone I, Biggeri A, Cadum E, et al. Sentieri Kids: monitorare lo stato di salute infantile nei siti inquinati in Italia. Epidemiol Prev 2014; 38(2) Suppl 1: 153-7.
 27. Landrigan PJ, Miodovnik A. Children's health and the environment: an overview. Mt Sinai J Med 2011; 78(1): 1-10.
 28. Steliarova-Foucher E et al. *Registration of childhood cancer: Moving towards pan-European coverage?* Eur J Cancer 2015; 51: 1064-79.
 29. Steliarova-Foucher E et al. *International Classification of Childhood Cancer, third edition*. Cancer 2005; 103(7): 1457-67.
 30. Ferlay J et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, *Cancer Incidence and Mortality Worldwide*. International Agency Research on Cancer. Disponibile on-line su: <<http://globocan.iarc.fr>> (ultimo accesso: 22/09/2018)
 31. Kaatsch P et al. *Time for trends of cancer incidence in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project*. Eur J Cancer 2006;42(13): 1961-71.
 32. Pession A, Rondelli R. *I tumori dei bambini e adolescenti in Italia*. Oncologia Pediatrica, Ott-Dic 2013, Vol. 43 - N. 172: 226-232.

33. AIRTUM Working Group - AIEOP Working Group. *I tumori in Italia – Rapporto 2012. I tumori dei bambini e degli adolescenti*. Epidemiol Prev 2013; 37(1) Suppl 1: 1-296.
34. Pritchard-Jones K, Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, et al. *Cancer in children and adolescents in Europe: developments over 20 years and future challenges*. Eur JCancer 2006;42(13): 2183-90.
35. Bray F, Parkin DM. *Evaluation of data quality in the cancer registry: Principles and methods*. Part I: Comparability, validity and timeliness. Eur J Cancer 2009; 45(5): 747-55.
36. Pace M et al. *Revision of the European Standard Population. Report of the Eurostat's task force*. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2013.
37. Tiwari RC, Clegg LX, Zou Z. *Efficient interval estimation for age-adjusted cancer rates*. Stat Methods Med Research 2006; 15(6): 547-69.
38. Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research*. Volume II – The design and analysis of cohort studies. Lyon, IARC 1987.
39. World Health Organization. *Classification of Tumours. Cancer Pathology and Genetics*. The Blue Book Series. WHO Press, WHO, Geneva.
40. Louis DN et al. *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. 2016 Jun; 131(6): 803-20.
41. Vaccarella S et al. *The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: a population based study in selected high-resource countries*. Thyroid 2015; 25: 1127-36.
42. Steliarova-Foucher E et al. *Thyroid cancer incidence and survival among European children and adolescents (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project*. 2006 Sep; 42(13): 2150-69.
43. Vaccarella S et al. *Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis*. N Engl J Med 2016 Aug; 375(7): 614-7.

RIFERIMENTI NORMATIVI

- Legge Regionale 10 luglio 2012, n. 19 *“Istituzione del Registro Tumori di Popolazione della Regione Campania”*.
- Legge Regionale 9 febbraio 2014, n. 25 *“Modifiche a norme della Legge Regionale 10 luglio 2012, n. 19 - Istituzione del Registro Tumori di popolazione della Regione Campania”*.
- Decreto Commissario ad Acta 24 settembre 2012, n. 104 *“Istituzione del Registro Tumori di popolazione della Regione Campania e indirizzi operativi per le AA.SS.LL.”*.
- Decreto Legge 10 dicembre 2013, n. 136 *“Disposizioni urgenti dirette a fronteggiare emergenze ambientali e industriali ed a favorire lo sviluppo delle aree interessate”*.
- Direttiva Ministeriale 23 dicembre 2013 - Ministero delle politiche agricole alimentari e forestali. *“Indicazioni per lo svolgimento delle indagini tecniche per la mappatura dei terreni della Regione Campania destinati all'agricoltura di cui all'art.1, comma 1 del decreto-legge 10 dicembre 2013, n. 136”*.
- Direttiva Ministeriale 16 aprile 2014 *“Definizione, ai sensi dell'articolo 1, comma 5, secondo periodo, del Decreto Legge 10 dicembre 2013, n. 136, convertito, con modificazioni, dalla Legge 6 febbraio 2014, n. 6, degli ulteriori territori da sottoporre alle indagini tecniche per la mappatura dei terreni della Regione Campania destinati all'agricoltura di cui all'articolo 1, comma 1, del medesimo Decreto Legge”*.
- Direttiva Interministeriale 10 dicembre 2015 *“Terra dei Fuochi. Individuazione, ai sensi dell'articolo 1, comma 6.1, del Decreto Legge 10 dicembre 2013, n. 136, convertito, con modificazioni, dalla Legge 6 febbraio 2014, n. 6, degli ulteriori terreni agricoli da sottoporre alle indagini tecniche per la mappatura dei terreni della Regione Campania destinati all'agricoltura di cui all'articolo 1, comma 1, del medesimo Decreto Legge e variazione della composizione del gruppo di lavoro di cui all'articolo 1, comma 2, della Direttiva del 23 dicembre 2013”*.